

Synthese und Verwendung chiraler Sulfoximinauxiliare
bei der Darstellung von
Azabicyclo[3.3.0]octan-Peptidmimetika

Vom Fachbereich Chemie
der Technischen Universität Darmstadt

zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.)

genehmigte
Dissertation

vorgelegt von

Dipl.-Chem. Jochen Eduard Wilhelm Kühl
aus Münster (Westf.)

Berichterstatter: Prof. Dr. M. Reggelin

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Kolmar

Tag der Einreichung: 21.11.2007

Tag der mündlichen Prüfung: 07.01.2008

Darmstadt 2008

D17

*Meinen Eltern und meinen Tanten Hedi Wunsch und Erika Schmitt,
die immer für mich da waren.*

Wofür es sich lohnt, all das auf sich zu nehmen:

*„Je tiefer man in die lebendige Natur hineinsieht,
desto wunderbarer erkennt man sie.*

Ich glaube, man fühlt sich dann auch geborgen.“

Albert Hofmann

*„Der erste Trunk aus dem Becher
der Naturwissenschaften macht atheistisch,
aber auf dem Grund des Bechers wartet Gott.“*

Werner Heisenberg

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Leitung von *Herrn Prof. Dr. M. Reggelin* am Clemens Schöpf-Institut für Organische Chemie und Biochemie der Technischen Universität Darmstadt seit September 2001 angefertigt.

Danksagung

Ich danke *Herrn Prof. Dr. Michael Reggelin* für die Möglichkeit, an diesem hochinteressanten Thema arbeiten zu dürfen, für seine Unterstützung in vielen hilfreichen Diskussionen und für seine Lehrtätigkeit, die mir viel beigebracht und viel Spaß an der Chemie bereitet hat.

Bei meinen Kollegen möchte ich mich für die angenehme Atmosphäre im Arbeitskreis bedanken. Besonderer Dank geht natürlich an meine Laborkollegen *Herrn Dr. rer. nat. Thomas Hirn*, *Herrn Dipl.-Ing. Manuel Hamburger* und *Herrn Dipl.-Chem. Andreas Marx* für die vielen schönen Stunden im Labor und darüber hinaus. *Tom* und der gesamten *Familie Hirn* möchte ich für die Einblicke in die Produktion von Hernsche-Bernsche und für die Versorgung mit hirnschen Produkten über das Versiegen der Destille hinaus danken. *Manu* und *Andreas* gilt mein Dank für die Erweiterung meines musikalischen Horizonts bis zur Schmerzgrenze.

Den Administratoren *Herrn Dipl.-Ing. Manuel Hamburger* und *Frau Dipl.-Ing. Nina Zipf* danke ich für die großen und kleinen Hilfestellungen und für ihre Geduld bei Datenverarbeitungsproblemen.

Ein besonderer Dank gebührt *Nina* und *Tom* für die sorgfältige und kritische Durchsicht dieser Arbeit.

Bei *Frau Dipl.-Ing. Constanze Müller* und *Herrn Dipl.-Ing. Markus Gallei*, die ich während ihrer Hauptvertiefungen in unserem Arbeitskreis betreut habe, möchte ich mich für ihre sehr gute Mitarbeit an dieser Arbeit bedanken. Ebenso bei den vielen Studenten, die im Rahmen des Praktikums Präparate für mich angefertigt haben.

Den Mitgliedern der NMR-Abteilung unter der Leitung von *Herrn PD Dr. Reinhard Meusinger* danke ich für die Aufnahme zahlreicher NMR-Spektren. *Frau Sabine Foro* danke ich für die Aufnahme der Kristallstrukturen, sowie für die Anfertigung der Massenspektren und Elementaranalysen. Für die DFT-Rechnungen und die Anfertigungen von professionellen Kristallstrukturgraphiken danke ich *Herrn PD Dr. Stefan Immel*.

Ein ganz besonderer Dank gilt *meinen Eltern* und meinen Tanten *Hedi Wünsch* und *Erika Schmitt* für Rat und Tat und die fortwährende Unterstützung meines Studiums.

Bei *Ursula* möchte ich mich für die Geduld und das Verständnis, mit der sie mich durch die Höhen und Tiefen dieser Arbeit begleitet hat und für das wohltuende Leben außerhalb der Chemie bedanken.

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
2	STAND DER AZA(OLIGO)CYCLENSYNTHESE NACH <i>M. REGGELIN</i>	13
2.1	Darstellung der Ausgangsverbindungen	15
2.1.1	Cyclische Sulfonimide 23/epi-23 und <i>ent-23/ ent-epi-23</i>	15
2.1.2	2-Alkenylsulfoximine	18
2.1.3	Aminoaldehyde	24
2.2	γ -Hydroxyalkylierung zu Amino-4-Hydroxyvinylsulfoximin	28
2.3	Cyclisierung der Amino-4-Hydroxyvinylsulfoximine zu Aza(oligo)cyclen	35
2.4	Entfernung des Auxiliars	43
2.5	Resümee	52
3	ZIELSETZUNG.....	53
4	SYNTHESE DER AUSGANGSVERBINDUNGEN.....	55
4.1	Darstellung der cyclischen Sulfonimide und Sulfoximine	55
4.1.1	Cyclische Sulfonimide 23/epi-23	55
4.1.2	Methylsulfoximin 40	60
4.1.3	Cyclopentenylmethylsulfoximin 45	62
4.2	Darstellung der Aminoaldehyde.....	63
5	SYNTHESE DEKORierter AZABICYCLO[3.3.0]OCTANE ALS NK₁-ANTAGONISTEN	69
5.1	Neurokinine und ihre Rezeptoren	69
5.2	NK ₁ -Antagonisten	72
5.3	Syntheseplan	75
5.4	Darstellung der Azabicyclo[3.3.0]octan-Cores	78
5.5	Anbindung pharmakologisch interessanter Gruppen.....	81
5.5.1	Funktionalisierung des sekundären Alkohols	83
5.5.2	Entschützung und Funktionalisierung des Ringstickstoffs	89
5.5.3	Funktionalisierung des primären Alkohols.....	91
5.5.4	Spaltung des Olefins und reduktive Aminierung	92
5.6	Ergebnisse biologischer Tests.....	93
5.7	Resümee	96

6	SYNTHESE “WESTSEITEN“-FUNKTIONALISierter	
	AZABICYCLO[3.3.0]OCTANE ALS β-TURN-MIMETIKA	97
6.1	Vorüberlegungen	97
6.2	Studien zur Synthese funktionalisierter Cyclopentenylmethyl-	
	sulfoximine	101
6.2.1	Untersuchungen zu den Aryl-anellierten Cyclopentenylmethyl-	
	sulfoximin 280 und 281	101
6.2.2	Untersuchungen zu Ketal-geschützten Oxocyclopentenylmethylsulfoximin	104
6.2.2.1	Studien zum Ketal-geschützten Oxocyclopentenylmethylsulfoximin 282	104
6.2.2.2	Studien zum Ketal-geschützten Oxocyclopentenylmethylsulfoximin 283	111
6.2.3	Studien zum Carboxyl-substituierten Cyclopentenylmethylsulfoximin 292	114
6.2.4	Studien zu <i>N</i> -geschützten Azacyclopentenylmethylsulfoximin	119
6.2.4.1	Versuche zur Synthese der <i>N</i> -Carbamat-geschützten-	
	Azacyclopentenylmethylsulfoximine 285a,b	119
6.2.4.2	Synthese des <i>N</i> -Benzyl-Azacyclopentenylmethylsulfoximins 342	124
6.3	Synthese von Diazabicyclo[3.3.0]octanen	127
6.4	Vergleich mit den β-Turn Parametern nach J. B. Ball	129
7	UNTERSUCHUNGEN ZUR ETABLIERUNG VON KREUZKUPPLUNGEN AN	
	ELEKTRONENREICHEN SULFOXIMINEN	131
7.1	Vorüberlegungen	131
7.2	Bereits bestehende Kreuzkupplungsverfahren an Sulfoximin	
	und Carbonylverbindungen	133
7.3	Studien zur Kreuzkupplung nach S. L. Buchwald und J. F. Hartwig	143
7.4	Studien zu Suzuki-Kreuzkupplungen	154
7.5	Studien zu Eisen-katalysierten Kreuzkupplungen nach A. Fürstner	159
8	STUDIEN ZUR ENTWICKLUNG LEICHTER ABSPALTBARER	
	SULFOXIMINAUXILIARE	165
8.1	Vorüberlegungen	165
8.2	Darstellung von [1,3λ^6,4]-Oxa-thiazin-3-oxiden	168
8.3	Studien zur Spaltung des S,O-Acetals und zur asymmetrischen	
	Induktion der Oxathiazinoxide	175
9	ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK	179
10	EXPERIMENTELLER TEIL	187
10.1	Allgemeine Arbeitsbedingungen	187
10.2	Darstellung der Reagenzien	192
10.2.1	<i>tert</i> -Butylhypochlorit 176	192
10.2.2	2-Methyl-2-propenylmagnesiumchlorid-Lösung in Diethylether 317	192

10.2.3	Phenylmagnesiumbromid-Lösung in THF 408	193
10.2.4	Natriumtriazolat 264	194
10.2.5	Dess-Martin-Periodinan (DMP) 480	194
10.2.5.1	Oxidation von o-Iodbenzoesäure zu Iodoxybenzoesäure (IBX) 481	194
10.2.5.2	Acetylierung von IBX 481 zu DMP 480	195
10.2.6	Synthese von <i>N,N</i> -Dimethyl- <i>N</i> -Trimethylsilylamin (TMSDMA) 303	195
10.2.6.1	Wasserfreies <i>N,N</i> -Dimethylamin 482	195
10.2.6.2	Silylierung von <i>N,N</i> -Dimethylamin 482 zu TMSDMA 303	196
10.3	Darstellung der Ausgangsverbindungen	197
10.3.1	Synthese von (+)-(S)-Valinol 175 im großen Maßstab	197
10.3.2	Synthese von (+)-(S)-O-Trimethylsilylvalinol 25 im großen Maßstab	198
10.3.3	Synthese der cyclischen Sulfonimide 23/epi-23	199
10.3.3.1	Synthese der <i>para</i> -Toluolsulfinsäurechloride 26/epi-26 im großen Maßstab	199
10.3.3.2	Synthese der <i>para</i> -Toluolsulfonamide 28/epi-28 im großen Maßstab	200
10.3.3.3	(<i>S_S</i> ,4 <i>S</i>)-4-Isopropyl-2-(<i>para</i> -tolyl)-4,5-dihydro-[1,2λ ⁶ ,3]-oxathiazol-2-oxid 23	201
10.3.3.4	(<i>R_S</i> ,4 <i>S</i>)-4-Isopropyl-2-(<i>para</i> -tolyl)-4,5-dihydro-[1,2λ ⁶ ,3]-oxathiazol-2-oxid <i>epi-23</i>	202
10.3.4	Synthese von [<i>S_S</i> , <i>N</i> (1 <i>S</i>)]- <i>N</i> -{1-[<i>tert</i> -Butyl(dimethyl)silyl-oxymethyl]-2-methylpropyl}- <i>S</i> -methyl- <i>S-para</i> -tolyl-sulfoximin 40 im großen Maßstab	203
10.3.5	[<i>S_S</i> , <i>N</i> (1 <i>S</i>)]- <i>N</i> -[1-(Hydroxymethyl)-2-methylpropyl]- <i>S</i> -methyl- <i>S-para</i> -tolyl-sulfoximin 468	204
10.3.6	Synthese von [<i>S_S</i> , <i>N</i> (1 <i>S</i>)]- <i>N</i> -{1-[<i>tert</i> -Butyl(dimethyl)silyl-oxymethyl]-2-methylpropyl}- <i>S</i> -cyclopentenylmethyl- <i>S-para</i> -tolyl-sulfoximin 45	204
10.3.7	Synthese von <i>N</i> -geschützten 2,2-Dimethyl-pyrrolidin-3-onen	206
10.3.7.1	2-[<i>N</i> -(2'-Cyanoethyl)-amino]-2-methylpropionsäure 335	206
10.3.7.2	2-[<i>N</i> -(2'-Methoxycarbonyl-ethyl)-amino]-2-methyl-propionsäure-methylester 336	207
10.3.7.3	2-[<i>N</i> -Methoxycarbonyl- <i>N</i> -(2'-methoxycarbonyl-ethyl)-amino]-2-methyl-propionsäure-methylester 339a	208
10.3.7.4	2-[<i>N</i> -Benzyloxycarbonyl- <i>N</i> -(2'-methoxycarbonyl-ethyl)-amino]-2-methyl-propionsäure-methylester 339b	208
10.3.7.5	<i>N</i> -Methoxycarbonyl-2,2-dimethyl-pyrrolidin-3-on 290a	209
10.3.7.6	<i>N</i> -Benzyloxycarbonyl-2,2-dimethyl-pyrrolidin-3-on 290b	210
10.3.8	Synthese von 2,2-Dimethyl-cyclopentan-1,3-dion-mono-ethylenketal 288	211
10.3.8.1	1,2-Bis(Trimethylsiloxy)cyclobuten 299	211
10.3.8.2	2,2-Dimethyl-cyclopentan-1,3-dion 300	212
10.3.8.3	2,2-Dimethyl-cyclopentan-1,3-dion-mono-ethylenketal 288	213
10.3.9	Synthese von 1-Isopropoxy-cyclopent-1-en-3-on 289	214
10.3.10	AAV-01: Synthese von 3- <i>O-tert</i> -Butyl-serin- <i>tert</i> -butylestern im großen Maßstab	215
10.3.10.1	(L)-3-(<i>O-tert</i> -Butyl)-serin- <i>tert</i> -butylester 189	215

10.3.10.2	(D)-3-(<i>O</i> - <i>tert</i> -Butyl)-serin- <i>tert</i> -butylester ent-189	216
10.3.11	AAV-02: Synthese von 3- <i>O</i> - <i>tert</i> -Butyl-serinolen	216
10.3.11.1	(+)-(R)-3-(<i>O</i> - <i>tert</i> -Butyl)-serinol 190	217
10.3.11.2	(-)-(S)-3-(<i>O</i> - <i>tert</i> -Butyl)-serinol ent-190	217
10.3.12	AAV-03: Synthese von 3-(<i>O</i> - <i>tert</i> -Butyl)-(N-phthalimidoyl)-serinolen	217
10.3.12.1	(-)-(R)-3-(<i>O</i> - <i>tert</i> -Butyl)-(N-phthalimidoyl)-serinol 186	218
10.3.12.2	(+)-(S)-3-(<i>O</i> - <i>tert</i> -Butyl)-(N-phthalimidoyl)-serinol ent-186	218
10.3.13	AAV-04: Synthese von N-geschützten Aminoaldehyden	219
10.3.13.1	(-)-(S)-3-(<i>O</i> - <i>tert</i> -Butyl)-(N-phthalimidoyl)-serinal 185	220
10.3.13.2	(+)-(R)-3-(<i>O</i> - <i>tert</i> -Butyl)-(N-phthalimidoyl)-serinal ent-185	220
10.3.13.3	(+)-(S)-(N-Fluorenylmethoxycarbonyl)-phenylalaninal 75	221
10.4	Versuche zur Darstellung funktionalisierter Alkenylmethylsulfoximine	222
10.4.1	[S _S ,N(1S)]-N-{1-[<i>tert</i> -Butyl(dimethyl)-silanyl-oxymethyl]-2-methylpropyl}- 2,3-dihydro-1-(<i>para</i> -tolyl-sulfonimidoylmethyl)-1 <i>H</i> -inden-1-ole 296/epi-296	222
10.4.2	[S _S ,N(1S)]-N-{1-[<i>tert</i> -Butyl(dimethyl)-silanyl-oxymethyl]-2-methylpropyl}- 2,3-dihydro-2-(<i>para</i> -tolyl-sulfonimidoylmethyl)-1 <i>H</i> -inden-2-ol 297	224
10.4.3	[S _S ,N(1S)]-N-{1-[Hydroxymethyl]-2-methylpropyl}-2-(<i>para</i> -tolyl- sulfonimidoylmethyl)-propen 319	225
10.4.4	[S _S ,N(1S)]-N-{1-[<i>tert</i> -Butyl(dimethyl)-silanyl-oxymethyl]-2-methylpropyl}- 2-(<i>para</i> -tolyl-sulfonimidoylmethyl)-propen 316	226
10.4.4.1	[S _S ,N(1S)]-N-{1-[<i>tert</i> -Butyl(dimethyl)-silanyl-oxymethyl]-2-methylpropyl}- 1-(<i>para</i> -tolyl-sulfonimidoyl)-2-methylprop-1-en 320	228
10.4.5	[S _S ,N(1S)]-N-{1-[<i>tert</i> -Butyl(dimethyl)-silanyl-oxymethyl]-2-methylpropyl}- 2-(<i>para</i> -tolyl-sulfonimidoyl-brommethyl)-propen 329/epi-329	229
10.4.6	[S _S ,N(1S)]-N-{1-[<i>tert</i> -Butyl(dimethyl)-silanyl-oxymethyl]- 2-methylpropyl}-3-(<i>para</i> -tolyl-sulfonimidoylmethyl)-cyclopent-2-enon 284	230
10.4.7	[S _S ,N(1S)]-N-{1-[<i>tert</i> -Butyl(dimethyl)-silanyl-oxymethyl]-2-methylpropyl}- 3-hydroxy-2,2-dimethyl-1-methyloxy-carbonyl-3-(<i>para</i> -tolyl- sulfonimidoylmethyl)-pyrrolidine 332/epi-332	232
10.4.8	[S _S ,N(1S)]-N-{1-[<i>tert</i> -Butyl(dimethyl)-silanyl-oxymethyl]-2-methylpropyl}- 2,2-dimethyl-1(5 <i>H</i>)-methyloxy-carbonyl-3-(<i>para</i> -tolyl-sulfonimidoylmethyl)- 2 <i>H</i> -pyrrol 285	233
10.4.9	[S _S ,N(1S)]-N-{1-[<i>tert</i> -Butyl(dimethyl)-silanyl-oxymethyl]-2-methylpropyl}- 1-benzyl-3-hydroxy-3-(<i>para</i> -tolyl-sulfonimidoyl-methyl)-2,3,4,5-tetrahydro- 1 <i>H</i> -pyrrol 344/epi-344	236
10.4.10	[S _S ,N(1S)]-N-{1-[<i>tert</i> -Butyl(dimethyl)-silanyl-oxymethyl]-2-methylpropyl}- 1-benzyl-3-(<i>para</i> -tolyl-sulfonimidoylmethyl)-2,5-dihydro-1 <i>H</i> -pyrrol 342	238
10.5	Darstellung von Azabicyclen	240
10.5.1	AAV-05: Allgemeine Arbeitsvorschriften zur Synthese von Azabicyclen	240
10.5.1.1	AAV-05.1: γ -Hydroxyalkylierung an Cyclopentenylmethylsulfoximinen.....	240
10.5.1.2	AAV-05.2: Aufarbeitung mit Hydrazin	240
10.5.2	Versuche zur Synthese von bicyclischen Kernen potentieller NK ₁ -Antagonisten.....	240

10.5.2.1	(-)-2-[S _S ,N(1S),1S,2R]-3- <i>tert</i> -Butoxy-1-hydroxy-1-((<i>R,Z</i>)-2-(<i>N</i> {1-[<i>tert</i> -Butyl(dimethyl)-silanyl-oxymethyl]-2-methylpropyl}- <i>para</i> -tolyl-sulfonimidoyl-methylen)-cyclopentyl)propan-2-yl)isoindolin-1,3-dion 217	240
10.5.2.2	(-)-[S _S ,N(1S),2S,3R,3aR,6aS]- <i>N</i> {1-[<i>tert</i> -Butyl(dimethyl)-silanyloxy-methyl]-2-methylpropyl}-2- <i>tert</i> -butoxymethyl-octahydro-6a-(<i>para</i> -tolyl-sulfonimidoylmethyl)-cyclopenta[<i>b</i>]pyrrol-3-ol 213	242
10.5.3	Synthese Westseiten-funktionalisierter Azabicyclen	244
10.5.3.1	(+)-[S _S ,N(1S),2S,3R,3aR,6aR]- <i>N</i> {1-[<i>tert</i> -Butyl(dimethyl)-silanyloxy-methyl]-2-methylpropyl}-5-benzyl-2- <i>tert</i> -butoxymethyl-6a-(<i>para</i> -tolyl-sulfonimidoylmethyl)octahydro-pyrrolo[3,4- <i>b</i>]pyrrol-3-ol 346	244
10.5.3.2	(+)-[S _S ,N(1S),2S,3R,3aR,6aR]- <i>N</i> {1-[<i>tert</i> -Butyl(dimethyl)-silanyloxy-methyl]-2-methylpropyl}-2,5-dibenzyl-6a-(<i>para</i> -tolyl-sulfonimidoylmethyl)octahydro-pyrrolo[3,4- <i>b</i>]pyrrol-3-ol 347	245
10.6	Dekoration der bicyclischen Kerne potentieller NK1-Antagonisten mit pharmakophoren Gruppen	248
10.6.1	Versuch der Einführung einer O-Cyanomethyl-Gruppe: (2S,3S,3aS,6aR)-1(2 <i>H</i>)- <i>tert</i> -Butoxycarbonyl-2- <i>tert</i> -butoxy-methyl-6a-methyl-3-trimethylsiloxy-hexahydro-cyclo-penta[<i>b</i>]pyrrol 251	248
10.6.2	AAV-06: Einführung von O-Allyl-Gruppen	249
10.6.2.1	(2S,3R,3aR,6aS)-3-Allyloxy-1(2 <i>H</i>)- <i>tert</i> -butoxycarbonyl-2- <i>tert</i> -butoxy-methyl-6a-methyl-hexahydrocyclopenta[<i>b</i>]pyrrol 255	249
10.6.2.2	(2S,3S,3aS,6aR)-3-Allyloxy-1(2 <i>H</i>)- <i>tert</i> -butoxycarbonyl-2- <i>tert</i> -butoxy-methyl-6a-methyl-hexahydrocyclopenta[<i>b</i>]pyrrol 256	250
10.6.3	AAV-07: Abspaltung der O- <i>t</i> Bu- und N-Boc-Schutzgruppen.....	251
10.6.3.1	(2S,3R,3aR,6aS)-3-Allyloxy-2-hydroxymethyl-6a-methyl-octahydro-cyclopenta[<i>b</i>]pyrrol 257	251
10.6.3.2	(2S,3S,3aS,6aR)-3-Allyloxy-2-hydroxymethyl-6a-methyl-octahydro-cyclopenta[<i>b</i>]pyrrol 258	252
10.6.4	AAV-08: Einführung von N-Benzyl-Gruppen	252
10.6.4.1	(2S,3R,3aR,6aS)-3-Allyloxy-1-benzyl-2-hydroxymethyl-6a-methyl-octahydrocyclopenta[<i>b</i>]pyrrol 259	253
10.6.4.2	(2S,3S,3aS,6aR)-3-Allyloxy-1-benzyl-2-hydroxymethyl-6a-methyl-octahydrocyclopenta[<i>b</i>]pyrrol 260	253
10.6.5	AAV-09: Einführung von N-Triazolylacetyl-Gruppen	254
10.6.5.1	(2S,3R,3aR,6aS)-3-Allyloxy-2-hydroxymethyl-6a-methyl-1(2 <i>H</i>)-(2-1,2,4-triazolyl-acetyl)-hexahydro-cyclopenta[<i>b</i>]pyrrol 265	255
10.6.5.2	(2S,3S,3aS,6aR)-3-Allyloxy-2-hydroxymethyl-6a-methyl-1(2 <i>H</i>)-(2-1,2,4-triazolyl-acetyl)-hexahydro-cyclopenta[<i>b</i>]pyrrol 266	256
10.6.6	Einführung von O- <i>p</i> -Chlorbenzyl-Gruppen	257
10.6.6.1	(2S,3S,3aS,6aR)-1- <i>tert</i> -Butyloxycarbonyl-2-(<i>tert</i> -butoxymethyl)-3-(4-chlorobenzyloxy)-6a-methyl-hexahydro-cyclopenta[<i>b</i>]pyrrol 227	257
10.6.6.2	(2S,3R,3aR,6aS)-3-Allyloxy-2-(4-chlorobenzyloxy)methyl-1-benzyl-6a-methyl-octahydro-cyclopenta[<i>b</i>]pyrrol 267	258
10.6.6.3	(2S,3S,3aS,6aR)-3-Allyloxy-2-(4-chlorobenzyloxy)methyl-1-benzyl-6a-methyl-octahydro-cyclopenta[<i>b</i>]pyrrol 268	259
10.6.6.4	(2S,3R,3aR,6aS)-3-Allyloxy-2-(4-chlorobenzyloxymethyl)-6a-methyl-1(2 <i>H</i>)-(2-1,2,4-triazolylacetyl)-hexahydro-cyclopenta[<i>b</i>]pyrrol 269	260

10.6.6.5	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,6 <i>aR</i>)-3-Allyloxy-2-(4-chlorobenzyloxymethyl)-6 <i>a</i> -methyl-1(2 <i>H</i>)-(2-1,2,4-triazolylacetyl)-hexahydro-cyclopenta[<i>b</i>]pyrrol 270	261
10.7	Darstellung der Halogenmethylsulfoximine	263
10.7.1	Synthese von [<i>R_S</i> , <i>N</i> (1 <i>S</i>)]- <i>N</i> {1-[<i>tert</i> -Butyl(dimethyl)silanyl-oxymethyl]-2-methylpropyl}- <i>S</i> -(iodmethyl)- <i>S-para</i> -tolyl-sulfoximin 436	263
10.7.1.1	Iodmethylsulfoximin 436 via Transmetallierung mit Trimethyl-aluminium	263
10.7.1.2	Iodmethylsulfoximin 436 via Transmetallierung mit Zinkbromid	264
10.7.2	Synthese von Brommethylsulfoximin	265
10.7.2.1	[<i>R_S</i> , <i>N</i> (1 <i>S</i>)]- <i>N</i> -[1-(Hydroxymethyl)-2-methylpropyl]- <i>S</i> -(brommethyl)- <i>S-para</i> -tolyl-sulfoximin 467	265
10.7.2.2	[<i>R_S</i> , <i>N</i> (1 <i>S</i>)]- <i>N</i> {1-[<i>tert</i> -Butyl(dimethyl)silanyl-oxymethyl]-2-methylpropyl}- <i>S</i> -(brommethyl)- <i>S-para</i> -tolyl-sulfoximin 418	267
10.7.3	Synthese von Chlormethylsulfoximin	268
10.7.3.1	AAV-10: Öffnung cyclischer Sulfonimide mit Chlormethyl-lithium unter Babierbedingungen zu den Chlormethylsulfoximin	268
10.7.3.1.1	[<i>R_S</i> , <i>N</i> (1 <i>S</i>)]- <i>N</i> -[1-(Hydroxymethyl)-2-methylpropyl]- <i>S</i> -(chlormethyl)- <i>S-para</i> -tolyl-sulfoximin 444	269
10.7.3.1.2	[<i>S_S</i> , <i>N</i> (1 <i>R</i>)]- <i>N</i> {1-[<i>tert</i> -Butyl(dimethyl)silanyl-oxymethyl]-2-methylpropyl}- <i>S</i> -(chlormethyl)- <i>S-para</i> -tolyl-sulfoximin 452	270
10.7.3.1.3	[<i>R_S</i> , <i>N</i> (1 <i>S</i>)]- <i>N</i> -[1-(Hydroxymethyl)-2-methylpropyl]- <i>S</i> -(1-chlorethyl)- <i>S-para</i> -tolyl-sulfoximine 455/epi-455	271
10.7.3.1.4	[<i>R_S</i> , <i>N</i> (1 <i>S</i>)]- <i>N</i> -[1-(Methoxymethyl)-2-methylpropyl]- <i>S</i> -(1-chlorethyl)- <i>S-para</i> -tolyl-sulfoximin 456/epi-456	273
10.7.3.1.5	[<i>S_S</i> , <i>N</i> (1 <i>S</i>)]- <i>N</i> -[1-(Hydroxymethyl)-2-methylpropyl]- <i>S</i> -(chlormethyl)- <i>S-para</i> -tolyl-sulfoximin <i>epi-444</i>	274
10.8	Versuche zur Etablierung von Kreuzkupplungsreaktionen an Sulfoximin	276
10.8.1	Bis([<i>S_S</i> , <i>N</i> (1 <i>S</i>)]- <i>N</i> {1-[<i>tert</i> -Butyl(dimethyl)silanyl-oxymethyl]-2-methylpropyl}- <i>S</i> -methylen- <i>S-para</i> -tolyl-sulfoximino)palladat(II) 416	276
10.8.2	[<i>S_S</i> , <i>N</i> (1 <i>S</i>)]- <i>N</i> {1-[<i>tert</i> -Butyl(dimethyl)silanyl-oxymethyl]-2-methylpropyl}- <i>S</i> -(methyloxy-carbonylmethyl)- <i>S-para</i> -tolyl-sulfoximin 423	277
10.8.3	[<i>S_S</i> , <i>N</i> (1 <i>S</i>)]- <i>N</i> [(1-Hydroxymethyl)-2-methylpropyl]- <i>S</i> -(Phenyl-methyl)- <i>S-para</i> -tolyl-sulfoximin 450	278
10.8.4	[<i>R_S</i> , <i>N</i> (1 <i>R</i>)]- <i>N</i> {1-[<i>tert</i> -Butyl(dimethyl)silanyl-oxymethyl]-2-methylpropyl}- <i>S</i> -(phenylmethyl)- <i>S-para</i> -tolyl-sulfoximin 415	279
10.9	Darstellung der Oxathiazinoxide	282
10.9.1	(<i>R_S</i> ,5 <i>S</i>)-5,6-Dihydro-5-isopropyl-3- <i>para</i> -tolyl-[1,3λ ⁶ ,4]-oxa-thiazin-3-oxid 465 ausgehend von Iodmethylsulfoximin 436	282
10.9.2	AAV-11: Oxathiazinoxide ausgehend von den Chlormethylsulfoximin	283
10.9.2.1	(<i>R_S</i> ,5 <i>S</i>)-5,6-Dihydro-5-isopropyl-3- <i>para</i> -tolyl-[1,3λ ⁶ ,4]-oxathiazin-3-oxid 465	283
10.9.2.2	(<i>S_S</i> ,5 <i>S</i>)-5,6-Dihydro-5-isopropyl-3- <i>para</i> -tolyl-[1,3λ ⁶ ,4]-oxathiazin-3-oxid <i>epi-465</i>	284
10.9.3	AAV-12: Oxathiazinoxide ausgehend von den cyclischen Sulfonimidaten 23 und <i>ent-23</i>	285

10.9.3.1	(<i>R_s</i> ,5 <i>S</i>)-5,6-Dihydro-5-isopropyl-3- <i>para</i> -tolyl-[1,3λ ⁶ ,4]-oxathiazin-3-oxid 465	286
10.9.3.2	(<i>S_s</i> ,5 <i>R</i>)-5,6-Dihydro-5-isopropyl-3- <i>para</i> -tolyl-[1,3λ ⁶ ,4]-oxathiazin-3-oxid <i>ent</i> - 465	286
10.10	Reaktionen an Oxathiazinoxiden	288
10.10.1	Umacetalisierung zu [<i>S_s</i> , <i>N</i> (1 <i>S</i>)]- <i>N</i> -[1-(Acetoxymethyloxymethyl)-2-methylpropyl]- <i>p</i> -toluolsulfinsäureamid 470	288
10.10.2	Deuterierung zu (<i>R_s</i> ,5 <i>S</i>)-2- ² H-5,6-Dihydro-5-isopropyl-3- <i>para</i> -tolyl-[1,3λ ⁶ ,4]-oxathiazin-3-oxid 471/epi-471	289
10.10.3	Umlagerung zu [<i>R_s</i> , <i>N</i> (1 <i>S</i>)]-3-Hydro-4-isopropyl- <i>N</i> - <i>para</i> -toluol-sulfinyl-oxazolidin 477	290
11	KRISTALLSTRUKTURANALYSE DATEN	291
11.1	316: JK-CMV8	291
11.1.1	Endkoordinaten, äquivalente Auslenkungsparameter (Å ²)	292
11.1.2	Bindungslängen (Å)	293
11.1.3	Bindungswinkel (deg)	293
11.1.4	Anisotrope Auslenkungsparameter (Å ²)	294
11.1.5	Torsionswinkel (deg)	294
11.2	320: JK-CMV8.2	296
11.2.1	Endkoordinaten, äquivalente Auslenkungsparameter (Å ²)	297
11.2.2	Bindungslängen (Å)	297
11.2.3	Bindungswinkel (deg)	298
11.2.4	Anisotrope Auslenkungsparameter (Å ²)	298
11.2.5	Torsionswinkel (deg)	299
11.3	epi-444: JK-367	300
11.3.1	Endkoordinaten, äquivalente Auslenkungsparameter (Å ²)	301
11.3.2	Bindungslängen (Å)	301
11.3.3	Bindungswinkel (deg)	302
11.3.4	Anisotrope Auslenkungsparameter (Å ²)	302
11.3.5	Torsionswinkel (deg)	302
11.4	465: JK-256	303
11.4.1	Endkoordinaten, äquivalente Auslenkungsparameter (Å ²)	304
11.4.2	Bindungslängen (Å)	304
11.4.3	Bindungswinkel (deg)	304
11.4.4	Anisotrope Auslenkungsparameter (Å ²)	305
11.4.5	Torsionswinkel (deg)	305
11.5	epi-465: JK-383	306
11.5.1	Endkoordinaten, äquivalente Auslenkungsparameter (Å ²)	307
11.5.2	Bindungslängen (Å)	307
11.5.3	Bindungswinkel (deg)	307

11.5.4	Anisotrope Auslenkungsparameter (\AA^2).....	308
11.5.5	Torsionswinkel (deg).....	308
11.6	ent-465: JK-373.....	309
11.6.1	Endkoordinaten, äquivalente Auslenkungsparameter (\AA^2).....	310
11.6.2	Bindungslängen (\AA)	310
11.6.3	Bindungswinkel (deg).....	310
11.6.4	Anisotrope Auslenkungsparameter (\AA^2).....	311
11.6.5	Torsionswinkel (deg).....	311
12	LITERATUR UND ANMERKUNGEN.....	313

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1:	Aminosäuresequenzen endogener Neuromodulatoren und Hormone.	1
Abbildung 1.2:	In der Therapie verwendete peptidische und nichtpeptidische Naturstoffe.	3
Abbildung 1.3:	Schematische Darstellung der Kristallstruktur des HEW-Lysozyms.	4
Abbildung 1.4:	Leu-Enkephalin- β -Turn 7 , Endomorphin-2- β -Turn 8 , LH-RH- β -Turn 9	5
Abbildung 1.5:	Struktur eines β -Turns und topografische Vereinfachung nach J. B. Ball.	5
Abbildung 1.6:	Komplex des 0.5B-HIV-Antikörpers (rot/blau) mit dem HIV-Glykoprotein Gp 120 V3 10 (grün).	7
Abbildung 1.7:	β -Turn 9 des Hormons LH-RH 3 und das externe β -Turn-Mimetikum 11	9
Abbildung 1.8:	Saquinavir 13 und sein nichtpeptidisches Peptidmimetikum DMP 851 12	10
Abbildung 1.9:	β -Turn 8 , Triazabicyclus 14 und Nalaxon 15	11
Abbildung 2.1:	Cyclische Sulfonimide 23 / <i>epi</i> - 23 und <i>ent</i> - 23 / <i>ent-epi</i> - 23	15
Abbildung 2.2:	Durch Reaktionen cyclischer 2-Alkenylsulfoximine mit Aminoaldehyden synthetisierte 4-Hydroxyvinylsulfoximine.	33
Abbildung 2.3:	Ausbeutevergleich bei Verwendung von Fmoc- vs. Phthaloyl-Gruppe im "one pot"-Verfahren.	39
Abbildung 2.4:	"Westseiten"-unfunktionalisierte Azabicyclen.	40
Abbildung 2.5:	"Westseiten"-funktionalisierte Azabicyclo[4.4.0]decane.	40
Abbildung 2.6:	Bisher synthetisierte Aza(oligo)cyclen der Strukturtypen 001, 010, 011, 101, 110, 111.	42
Abbildung 3.1:	Darstellung der in dieser Arbeit behandelten Themengebiete.	53
Abbildung 4.1:	Sulfonimide 23 , <i>epi</i> - 23 und Sulfoximine 40 , 45	55
Abbildung 4.2:	(L)-Serin 187 und (D)-Serin <i>ent</i> - 187	64
Abbildung 5.1:	Einige Tachykinine.	70
Abbildung 5.2:	Von <i>Pfizer</i> entwickelte NK ₁ -Antagonisten.	72
Abbildung 5.3:	Von <i>Merck Sharp & Dohme</i> entwickelte NK ₁ -Antagonisten.	73
Abbildung 5.4:	Die nanomolar wirksamen NK ₁ -Antagonisten Nalpitant 202 und Dapitant 203	74
Abbildung 5.5:	Pyrrolidin 204 und Azabicyclo[3.3.0]octan 205	75
Abbildung 5.6:	Für die Anbindung pharmakologisch interessanter Gruppen ausgewählte Azabicyclo[3.3.0]octane.	81
Abbildung 5.7:	Für <i>in vitro</i> -Tests vorgesehene Azabicyclo[3.3.0]octane.	82
Abbildung 5.8:	Als potentielle NK ₁ -Antagonisten synthetisierte dekorierte Azabicyclo[3.3.0]octane.	94
Abbildung 6.1:	Vergleich der Ballparameter mit Parametern aus der Kristallstruktur des Azabicyclo[3.3.0]octans 214	97
Abbildung 6.2:	¹ H-NMR der Hydroxyalkylierung im Vergleich zu den Edukten 40 und 288	105
Abbildung 6.3:	¹ H-NMR-Ausschnitte der Hydroxyalkylierung (blau) im Vergleich zu ¹ H-NMR-Ausschnitten der Silylierung mit TMS-Cyanid (grün); Signale des Methylsulfoximins 40 sind orange hervorgehoben.	108

Abbildung 6.4:	Ausschnitte des Spektrums des Sulfinamids 147 (blau) im Vergleich zu Ausschnitten des ¹ H-NMR-Rohproduktspektrums nach der Umsetzung mit Schlosser-Lochmann-Base (schwarz).	109
Abbildung 6.5:	Kristallstrukturen und Strukturformeln des Methallylsulfoximins 316 und des Vinylsulfoximins 320	117
Abbildung 6.6:	Vergleich der Parameter nach <i>J. B. Ball</i> (oben) mit den Parametern der berechneten Struktur des Diazabicyclo[3.3.0]octans 350 (unten).	130
Abbildung 7.1:	¹ H-NMR-Spektren des Rohproduktes der mit Pd ₂ (dba) ₃ und P(<i>t</i> Bu) ₃ katalysierten Reaktion (blau), des Sulfinamids 147 (orange) und seines Epimers <i>epi</i> - 147 (schwarz).	144
Abbildung 7.2:	¹ H-NMR-Spektrum des Palladiumkomplexes 416	146
Abbildung 7.3:	Ausschnitt aus dem ¹ H- ¹³ C-DEPT-HSQC-NMR-Spektrum des Palladiumkomplexes 416	147
Abbildung 7.4:	Ausschnitt aus dem ¹ H- ¹³ C-HMBC-NMR-Spektrum des Palladiumkomplexes 416	148
Abbildung 7.5	ESI-Massenspektrum des Palladiumkomplexes 416 : A) Isotopenmuster der [M+H] ⁺ -Peaks von 416 . B) Berechnetes Isotopenmuster der [M] ⁺ -Peaks einer Verbindung mit der Summenformel C ₃₈ H ₆₈ N ₂ O ₄ PdS ₂ Si ₂	149
Abbildung 8.1:	Kristallstrukturen/Strukturformeln der Oxathiazinoxide 465 , <i>ent</i> - 465 , <i>epi</i> - 465 und des Chlormethylsulfoximins <i>epi</i> - 444	173
Abbildung 9.1:	Dargestellte potentielle NK ₁ -Antagonisten 267 , 268 , 269 und 270	181
Abbildung 9.2:	Cyclopentan-basierter NK ₁ -Antagonist 478 von <i>Merck Sharp & Dohme</i> und das potentielle topologische Mimetikum 479 (Carbonylgruppe optional).	182
Abbildung 9.3:	Dargestellte Azacyclopentenylmethylsulfoximine 285a und 342	182
Abbildung 9.4:	Dargestellte Diazabicyclo[3.3.0]octane 346 und 347	183
Abbildung 9.5:	Methylsulfoximine 40 , <i>epi</i> - 40 und <i>ent</i> - 40	183

Verzeichnis der Schemata

Schema 2.1:	Allgemeine Darstellung der Heterocyclensynthese nach <i>M. Reggelin</i>	13
Schema 2.2:	Herstellung der epimeren Sulfinamide 28/epi-28	15
Schema 2.3:	Synthese der cyclischen Sulfonimide ausgehend von den Sulfinamiden.	17
Schema 2.4:	Allgemeine Darstellung der Synthese von 2-Alkenylsulfoximin 19 aus den cyclischen Sulfonimiden 33	18
Schema 2.5:	Direkte Darstellung der 2-Alkenylsulfoximine aus cyclischen Sulfonimiden. A) In dieser Arbeit verwendete Abkürzungen für die Valin-Seitenkette.	19
Schema 2.6:	Synthese der Methylsulfoximine aus cyclischen Sulfonimiden.	20
Schema 2.7:	Darstellung der 2-Alkenylsulfoximine aus Methylsulfoximin.	21
Schema 2.8:	Übersicht über 2-Alkenylsulfoximine, die bisher aus Methylsulfoximin in Ausbeuten > 30 % hergestellt wurden.	22
Schema 2.9:	Reduktiver und oxidativer Zugang zu α -Aminoaldehyden.	24
Schema 2.10:	Partielle Reduktion von α -Aminosäurederivaten zu α -Aminoaldehyden.	25
Schema 2.11:	LAH-Reduktion von Aminosäuren und Einführung von Amin-Schutzgruppen.	26
Schema 2.12:	Vergleich der Oxidationsmethoden bezüglich der Ausbeute und des Enantiomerenüberschusses.	27
Schema 2.13:	Erstes Experiment von <i>H. Weinberger</i> zur asymmetrischen γ -Hydroxyalkylierung von Aldehyden.	28
Schema 2.14:	Regioselektive γ -Hydroxyalkylierung von Aldehyden nach <i>M. Reggelin</i>	28
Schema 2.15:	Mechanismus der Stereoselektion der γ -Hydroxyalkylierung von Aldehyden mit 2-Alkenylsulfoximin.	29
Schema 2.16:	Stereoselektion bei der Titanierung mit Chlorotris(isopropoxy)titan.	30
Schema 2.17:	Überkompensation der Cram-Selektivität durch Reagenzkontrolle.	32
Schema 2.18:	Allgemeine Darstellung der Cyclisierung der 4-Hydroxyvinylsulfoximine nach <i>M. Reggelin</i>	35
Schema 2.19:	Stereoselektion bei der Cyclisierung von Amino-Vinylsulfoximin nach <i>M. Reggelin</i>	36
Schema 2.20:	Verschiedene Reaktionsführungsmöglichkeiten zur Synthese von Azacyclen.	38
Schema 2.21:	Nicht-funktionalisierende vs. funktionalisierende Entfernung des Sulfoximiniauxiliars.	43
Schema 2.22:	Uneinheitliche Ergebnisse bei der Desulfurierung mit Raney-Nickel.	44
Schema 2.23:	Geglückte Desulfurierung des Azacyclus 137	44
Schema 2.24:	Desulfurierungsversuche der Azacyclen 139 und 140 mit Raney-Nickel.	45
Schema 2.25:	Mechanismus der Desulfurierung mit Lithiumnaphthalenid.	46
Schema 2.26:	Einfluss von Aminschutzgruppen auf die Desulfurierung mit Lithiumnaphthalenid.	47
Schema 2.27:	Funktionalisierungsversuche am lithiierten Sulfoximin-gebundenen Azabicyclus.	47
Schema 2.28:	Funktionalisierende Desulfurierung der Aza(oligo)cyclen nach <i>P. Bühle</i>	50

Schema 2.29:	Synthese der vinylierten Azacyclen 173 und 174	51
Schema 4.1:	Synthese der epimeren Sulfinamide 28/epi-28	56
Schema 4.2:	Darstellung des (<i>S_S</i> , <i>S_C</i>)-Sulfonimidats 23 nach dem Verfahren zur dynamisch-kinetischen epimerendifferenzierenden Cyclisierung von <i>B. Junker</i>	57
Schema 4.3:	Darstellung des (<i>R_S</i> , <i>S_C</i>)-Sulfonimidats <i>epi-23</i> nach dem Verfahren zur Cyclisierung durch Einwirkung von DBU nach <i>R. Welcker</i>	59
Schema 4.4:	Darstellung des (<i>S_S</i> , <i>R_C</i>)-Sulfonimidats <i>ent-epi-23</i> durch <i>R. Welcker</i>	59
Schema 4.5:	Epimerisierung bei der Synthese des Sulfonimidats <i>epi-177</i> durch <i>J. P. Kaiser</i>	60
Schema 4.6:	Darstellung des (<i>S_S</i> , <i>S_C</i>)-Methylsulfoximins 40	61
Schema 4.7:	Darstellung von (<i>S_S</i> , <i>S_C</i>)-Cyclopentenylmethylsulfoximin 45	62
Schema 4.8:	Darstellung der Aminoaldehyde aus den Aminoalkoholen über DMP-Oxidation.	63
Schema 4.9:	Darstellung von (<i>R</i>)- <i>O-tert</i> -Butyl- <i>N</i> -phthal-Serinol 186 und (<i>S</i>)- <i>O-tert</i> -Butyl- <i>N</i> -phthal-Serinol <i>ent-186</i>	67
Schema 5.1:	Syntheseplan für die Darstellung der Azabicyclo[3.3.0]octane 206	76
Schema 5.2:	Synthese der Azabicyclo[3.3.0]octan-Cores 214 und <i>ent-214</i>	78
Schema 5.3:	Synthese der Azabicyclo[3.3.0]octan-Cores 216 und <i>ent-216</i>	79
Schema 5.4:	Synthese des γ -Hydroxyalkylierungsproduktes 217	79
Schema 5.5:	Veretherung der sekundären Hydroxygruppe von <i>ent-216</i> mit Chlorbenzylchlorid.	83
Schema 5.6:	Versuche von <i>S. Slavik</i> zur Einführung einer <i>N</i> -Benzylaminoethylgruppe an der sekundären Hydroxygruppe des Azabicyclo[3.3.0]octans <i>ent-214</i>	83
Schema 5.7:	Funktionalisierungstest mit <i>N</i> -Phthalaminoethylbromid 233 an Cyclopentanol 234	84
Schema 5.8:	Synthese von <i>N</i> -Benzyl- <i>N</i> -Trimethylsilylaminoethylchlorid.	85
Schema 5.9:	Darstellung einer Mischung der Trimethylsilylaminoethylbromide 240/243	85
Schema 5.10:	Funktionalisierungsversuch am Azabicyclus <i>ent-214</i> mit der Mischung der Trimethylsilylaminoethylbromide 240 und 243	86
Schema 5.11:	Syntheseplan zur indirekten Erzeugung einer <i>N</i> -Benzylaminoethylgruppe über die Einführung von Methylcyanidsubstituenten.....	86
Schema 5.12:	Versuch zur Einführung einer Methylcyanidgruppe an der sekundären Hydroxygruppe.	87
Schema 5.13:	Syntheseplan zur indirekten Erzeugung einer <i>N</i> -Benzylaminoethylgruppe über die Einführung von Allylsubstituenten.	88
Schema 5.14:	Veretherung der sekundären Hydroxygruppe mit Allylbromid.....	88
Schema 5.15:	Abspaltung der Boc- und der <i>tert</i> -Butylschutzgruppe von den Allylethern 255 und 256	89
Schema 5.16:	Einführung der <i>N</i> -Benzylgruppe am Ringstickstoff der Azabicyclen 257 und 258	89
Schema 5.17:	Synthesesequenz zu den Triazolylacetylaminen 265 und 266	90
Schema 5.18:	Veretherung der primären Hydroxygruppe mit Chlorbenzylchlorid.	91

Schema 5.19:	Versuch der oxidativen Spaltung des Olefins der benzylierten Azabicyclen 267 und 268 mit anschließender reduktiver Aminierung zu den Zielverbindungen 222 und 223	92
Schema 5.20:	Oxidative Spaltung des Olefins des Azabicyclo[3.3.0]octans 271 mit anschließender reduktiver Aminierung zur Zielverbindung 221	93
Schema 6.1:	Retrosynthetische Analyse der "Westseiten"-funktionalisierten Zielverbindungen.....	99
Schema 6.2:	Retrosynthetische Analyse der "Westseiten"-Methoxycarbonyl-funktionalisierten Zielverbindung 291	100
Schema 6.3:	Retrosynthese der Aryl-anellierten Cyclopentenylmethylsulfoximine 280 und 281	101
Schema 6.4:	Darstellung der 1-Indanolylmethylsulfoximinepimere 296/epi-296	102
Schema 6.5:	Versuch zur Darstellung des 2-Indenylmethylsulfoximins 281	103
Schema 6.6:	Retrosynthese des Ketal-geschützten Oxocyclopentenylmethylsulfoximins 282	104
Schema 6.7:	Synthese des 2,2-Dimethyl-cyclopentan-1,3-dion-monoketals 288	104
Schema 6.8:	Darstellung der β -Hydroxysulfoximine 301/epi-301	105
Schema 6.9:	Versuch der Synthese des Oxocyclopentenylmethylsulfoximins 282 durch Einwirkung von Schlosser-Lochmann-Base auf die Silylether 306/epi-306	109
Schema 6.10:	Möglicher Reaktionsmechanismus für die Bildung des Sulfinamids 147	110
Schema 6.11:	Retrosynthese des Ketal-geschützten Oxocyclopentenylmethylsulfoximins 283	111
Schema 6.12:	Säure-katalysierte Veresterung von Cyclopentan-1,3-dion 309 mit Isopropanol.....	111
Schema 6.13:	Synthese des Oxocyclopentenylmethylsulfoximins 284	112
Schema 6.14:	Thioketalisierung des Ketons 312 durch <i>M. Vogt</i>	113
Schema 6.15:	Retrosynthese des in γ -Position mit einer Fluchtgruppe versehenen Methallylsulfoximins 294	115
Schema 6.16:	Synthese von Methallylmagnesiumchlorid 317	115
Schema 6.17:	Darstellung der Methallylsulfoximine 316 , 319 und des Vinylsulfoximins 320	115
Schema 6.18:	Mechanismus der Bildung des Vinylsulfoximins 320	116
Schema 6.19:	Literaturpräzedenzen für regioselektive radikalische Halogenierungen an akzeptorsubstituierten Methallylsystemen.....	117
Schema 6.20:	Bromierungsversuch am Methallylsulfoximin 316 mit NBS und AIBN.....	118
Schema 6.21:	Chlorierungsversuch am Methallylsulfoximin 316 mit Sulfurylchlorid.....	118
Schema 6.22:	Retrosynthese der <i>N</i> -Carbamat-geschützten Azacyclopentenylmethylsulfoximine 285a,b	119
Schema 6.23:	Synthese der Aminoketone 290a,b	120
Schema 6.24:	Darstellung des Azacyclopentanolylmethylsulfoximins epi-332a	121
Schema 6.25:	Darstellung des Azacyclopentenylmethylsulfoximins 285a	122
Schema 6.26:	Versuch zur Darstellung des Azacyclopentenylmethylsulfoximins 285a in einer alternativen Reaktionssequenz nach <i>H.-J. Gais</i>	123
Schema 6.27:	Versuch der Darstellung des Azacyclopentenylmethylsulfoximins 285b	124

Schema 6.28:	Retrosynthese des <i>N</i> -Benzyl-geschützten Azacyclopentenylmethylsulfoximins 342	125
Schema 6.29:	Darstellung der <i>N</i> -Benzyl-Azacyclopentanolylmethylsulfoximine 344/epi-344	125
Schema 6.30:	Darstellung des <i>N</i> -Benzyl-Azacyclopentanolylmethylsulfoximins 342 aus den <i>N</i> -Benzyl-Azacyclopentanolylmethylsulfoximinen 344/epi-344	126
Schema 6.31:	Darstellung der Diazabicyclo[3.3.0]octane 346 und 347	127
Schema 7.1:	Bisherige Synthese sowohl unfunktionalisierter als auch vieler funktionalisierter cyclischer 2-Alkenylsulfoximine.....	131
Schema 7.2:	Plan zur Synthese cyclischer 2-Alkenylsulfoximine über Kreuzkupplungen.....	131
Schema 7.3:	Darstellung des <i>trans</i> -Crotylsulfoximins 355	132
Schema 7.4:	Plan zur Darstellung des <i>cis</i> -Crotylsulfoximins 359 über Kreuzkupplungsreaktionen.....	132
Schema 7.5:	Nickel-katalysierte Kreuzkupplungen von Vinylsulfoximinen mit Organozinkverbindungen.....	133
Schema 7.6:	Kupfer-katalysierte Kreuzkupplungen von Allylsulfoximinen mit Cupraten.....	133
Schema 7.7:	Intramolekulare Arylierung von Methylsulfoximinen ($R^N = \text{ArBr}$).....	134
Schema 7.8:	Intramolekulare Arylierung von Methylsulfoximinen ($R^N = \text{CH}_2\text{ArBr}$, COArBr).....	134
Schema 7.9:	Versuch der intermolekularen Arylierung von Methylsulfoximinen.....	135
Schema 7.10:	Intermolekulare Arylierung des elektronenarmen Ethoxycarbonylmethylsulfoximins 376	135
Schema 7.11:	Mögliche Analogie von Kreuzkupplungen an Halogenmethylsulfoximinen zu bekannten Kupplungen von α -Halogen-Carbonylverbindungen.....	136
Schema 7.12:	Mögliche Analogie von Kreuzkupplungen an Halogenmethylsulfoximinen zu bekannten Kupplungen von α -Halogen-Carbonylverbindungen.....	137
Schema 7.13:	Kupplung des Zink-Essigsäureethylesterenolat 383 mit Phenylhalogeniden 384 und Vinylbromiden 385	138
Schema 7.14:	Kupplung von Zink-Esterenolaten 393a und Amidinenolaten 393b mit funktionalisierten Arylbromiden 394	139
Schema 7.15:	Kreuzkupplungen nach Buchwald und Hartwig.....	139
Schema 7.16:	Kreuzkupplungen an CH-aciden Sulfonen.....	140
Schema 7.17:	Kreuzkupplungen von Boronsäuren mit Bromessigsäureethylester.....	141
Schema 7.18:	Katalytische Wirkung der Eisen(-II)spezies 411 bei der Kreuzkupplung von Phenylmagnesiumbromid 408 mit α -Brom-Buttersäureethylester 409	141
Schema 7.19:	<i>In situ</i> -Darstellung von Eisen(-II)spezies.....	142
Schema 7.20:	Versuch zur Kupplung des Methylsulfoximins 40 mit Brombenzol unter Katalyse mit $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ und $\text{P}(\text{tBu})_3$	143
Schema 7.21:	Versuch zur Kupplung des Methylsulfoximins 40 mit Brombenzol unter Katalyse mit $\text{Pd}(\text{dba})_2$ und $\text{P}(\text{tBu})_3$	145
Schema 7.22:	Aufklärung des Reaktionsintermediates der Katalyse mit $\text{Pd}(\text{dba})_2$ und $\text{P}(\text{tBu})_3$	145

Schema 7.23:	Möglicher Gesamtmechanismus der Reaktion zu den Sulfinamiden 147 und <i>epi</i> - 147	150
Schema 7.24:	Synthese des Methyloxycarbonylmethylsulfoximins 423	152
Schema 7.25:	Versuche zur Darstellung von Methylsulfoximinboronsäureestern 425	154
Schema 7.26:	Synthese der S-Chlormethyl-N-methyl-sulfoximine 431a,b von C. R. Johnson.	154
Schema 7.27:	Synthese des S-Iodmethyl-N-methyl-sulfoximins 433 von H.-J. Gais.	155
Schema 7.28:	Synthese des S-Iodmethyl-N-methyl-sulfoximins 434 von T. Imamoto.	155
Schema 7.29:	Kreuzkupplung von <i>trans</i> -2-Phenylvinylboronsäure 437 mit Brombenzol in An- und Abwesenheit des Methylsulfoximins 40	158
Schema 7.30:	Versuch der Eisen-katalysierten Kupplung des Methylsulfoximins 40 mit Chlorbenzol.	159
Schema 7.31:	Versuch der Eisen-katalysierten Kupplung des Iodmethylsulfoximins 436 mit Phenylmagnesiumbromid 408	160
Schema 7.32:	Retrosynthese des Chlormethylsulfoximins 444	160
Schema 7.33:	Synthese von Chlormethylketonen und von in α -Position chlorierten Alkoholen mit Chlormethylolithium.	161
Schema 7.34:	Synthese des Chlormethylsulfoximins 444	161
Schema 7.35:	Eisen-katalysierte Kupplung des Chlormethylsulfoximins 444 mit Phenylmagnesiumbromid 408	162
Schema 7.36:	Synthese des OTBS-geschützten Chlormethylsulfoximins 452	162
Schema 7.37:	Eisen-katalysierte Kupplung des Chlormethylsulfoximins 452 mit Phenylmagnesiumbromid 408	163
Schema 7.38:	Versuch der Darstellung des OMethyl-geschützten Chlormethylsulfoximins 454	163
Schema 7.39:	Versuch der Eisen-katalysierten Kupplung des Chlormethylsulfoximins 452 mit Vinylmagnesiumchlorid 458	164
Schema 8.1:	Allgemeine Darstellung der funktionalisierenden Desulfurierung.	165
Schema 8.2:	Oxidative Spaltung der Olefine 171 über Ozonolyse bzw. Lemieux-Reaktion.	166
Schema 8.3:	Methoden zur Spaltung cyclischer S,O-Acetale unter milden Bedingungen.	166
Schema 8.4:	Möglicher alternativer Zugang zu den Aldehyden 460 über das cyclische Sulfoximinauxiliar 465	167
Schema 8.5:	Synthese des Brommethylsulfoximins 467 und des OTBS-geschützten Derivates 418	168
Schema 8.6:	Versuch der Darstellung des Oxathiazinoxids 465 ausgehend vom Brommethylsulfoximin 467	169
Schema 8.7:	Cyclisierung des Iodmethylsulfoximins 436 zum Oxathiazinoxid 465 mit TBAF in THF.	169
Schema 8.8:	Abspaltung der OTBS-Schutzgruppe vom Iodmethylsulfoximin 436 ; Cyclisierungsexperiment mit KH in CH ₃ CN.	170
Schema 8.9:	Cyclisierung des Chlormethylsulfoximins 444 zum Oxathiazinoxid 465	171
Schema 8.10:	Synthese des Chlormethylsulfoximins <i>epi</i> - 444 und dessen Cyclisierung zum Oxathiazinoxid <i>epi</i> - 465	171

Schema 8.11:	Synthesesequenzen zu den Oxathiazinoxiden 465 und <i>ent</i> - 465 ohne Isolierung der intermediären Chlormethylsulfoximine.	172
Schema 8.12:	Hydrolytische Spaltung der S,O-Acetalfunktion des Oxathiazinoxids 465	175
Schema 8.13:	Umacetalisierung des Oxathiazinoxids 465 zum acetylierten Acetal 470	175
Schema 8.14:	Deuterierung des Oxathiazinoxids 465	176
Schema 8.15:	Versuch der Methylierung des Oxathiazinoxids 465	176
Schema 8.16:	Benzylierung des Oxathiazinoxids 465 , Hydrolyse der Addukte zu Phenylacetaldehyd 475	177
Schema 8.17:	Versuch der Hydroxyalkylierung des Oxathiazinoxids 465 mit anschließender Hydrolyse zu den Hydroxyphenethylaldehyden 476/ent-476	177
Schema 8.18:	Umlagerung des Oxathiazinoxids <i>epi</i> - 465 zum Oxazolidin 477	178
Schema 9.1:	Größte bisher durchgeführte Synthese von (S)-OTMS-Valinol 25	179
Schema 9.2:	Darstellung des cyclischen Sulfonimidats 23	179
Schema 9.3:	Öffnung des cyclischen Sulfonimidats 23 zum Methylsulfoximin 40	180
Schema 9.4:	Synthesesequenz vom Methylsulfoximin 40 zum Cyclopentenylmethylsulfoximin 45	180
Schema 9.5:	Synthese der Halogenmethylsulfoximine 436 und 418	183
Schema 9.6:	Synthese der Chlormethylsulfoximine 444 , <i>epi</i> - 444 , und 452	184
Schema 9.7:	Arylierung des Chlormethylsulfoximins 452 mit Phenylmagnesiumbromid 408 zum Benzylsulfoximin 415	185
Schema 9.8:	<i>Suzuki</i> -Kreuzkupplung von <i>trans</i> -2-Phenylvinylboronsäure 437 mit Brombenzol in An- und Abwesenheit des Methylsulfoximins 40	185
Schema 9.9:	Synthesen der Oxathiazinoxide 465 , <i>epi</i> - 465 und <i>ent</i> - 465	186

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.1:	Binäre Kodierung der Strukturtypen von Aza(oligo)cyclen.....	41
Tabelle 2.2:	Einfluss von Schutzgruppen auf die Desulfurierung mit Samarium- diiodid.	49
Tabelle 4.1:	Darstellung von (L)-Bis(<i>O</i> - <i>tert</i> -Butyl)serin 189 und (D)-Bis(<i>O</i> - <i>tert</i> -Butyl)- serin <i>ent</i> - 189	65
Tabelle 4.2:	Darstellung von (<i>R</i>)- <i>O</i> - <i>tert</i> -Butyl-Serinol 190 und (<i>S</i>)- <i>O</i> - <i>tert</i> -Butyl- Serinol <i>ent</i> - 190	66
Tabelle 6.1:	Versuche zur Silylierung der β -Hydroxysulfoximine 301 / <i>epi</i> - 301	106
Tabelle 6.2:	Versuche zur Überführung des α,β -ungesättigten Ketons 284 in das Ketal 283	112
Tabelle 6.3:	Versuche zur Überführung des α,β -ungesättigten Ketons 284 in das Dithioketal 315	114
Tabelle 7.1:	Experimente zur Kreuzkupplung des Methyloxycarbonylmethyl- sulfoximins 423 mit Brombenzol.....	153
Tabelle 7.2:	Direkte Synthese des Iodmethylsulfoximins 436 aus dem Methylsulfoximin 40	156
Tabelle 7.3:	Experimente zur Kreuzkupplung des Iodmethylsulfoximins 436 mit <i>trans</i> -2-Phenylvinylboronsäure 437	157

Abkürzungen und Akronyme

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift	Fc	Ferrocen
abs.	absoluiert	FDA	U.S. Food and Drug Administration
AIBN	Azoisobutyronitril	Fe(acac) ₃	Eisen(III)-acetylacetonat
Äq.	Äquivalent	FG	funktionelle Gruppe
aq.	wässrig	Fmoc	Fluorenylmethoxycarbonyl
BINAP	2,2'-Bis-(Diphenylphosphano)- 1,1'-binaphthyl	ges.	gesättigt
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl	h	Stunde (hora)
BTSE	1,2-Bis(trimethylsiloxy)ethan	Hal	Halogen
Bz	Benzoyl	HMBC	Heteronuclear multiple bond correlation
bzw.	beziehungsweise	HMDS	Hexamethyldisilazan
ca.	circa	HMPTA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
Cbz	Benzyloxycarbonyl	hNK ₁	humaner Neurokinin-Rezeptor Typ 1
COSY	Correlation spectroscopy	HP	Hauptprodukt
d	Dublett	HSQC	Heteronuclear single quantum coherence
dba	Dibenzylidenacetone	<i>i</i>	<i>iso</i>
DIBALH	Diisobutylaluminiumhydrid	IBX	Iodoxybenzoesäure
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en	IC ₅₀	Inhibitionskonzentration (Wirkung eines Affektors wird an 50 % der Rezeptoren inhibiert)
DC	Dünnschichtchromatographie	kat.	katalytisch
DCM	Dichlormethan	KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazan
dem.	demineralisiert	18-Krone-6	1,4,7,10,13,16-Hexaoxacycloocta- decan
DMAP	4-Dimethylaminopyridin	KTB	Kalium- <i>tert</i> -butanolat
DME	Dimethoxyethan	L	Ligand
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid	LAH	Lithiumaluminiumhydrid
DMM	Dimethoxymethan	LG	Fluchtgruppe (leaving group)
DMP	Dess-Martin-Periodinan	LiHMDS	Lithiumhexamethyldisilazan
<i>dr</i>	Diastereomerenverhältnis (diastereomeric ratio)	LM	Lösungsmittel
<i>ds</i>	Diastereoselektivität	LiTMP	1-Lithium-2,2,6,6-Tetramethyl- piperidid
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss (enantiomeric excess)	M	Metall
<i>ent</i> -	Enantiomer von		
<i>epi</i> -	Epimer von		
Et ₂ O	Diethylether		
EtOAc	Ethylacetat		

Me ₂ NEt	<i>N,N</i> -Dimethylethylamin	s	Singulett
MeOH	Methanol	SAR	Struktur-Aktivitäts Beziehungen
min	Minute		(structure activity relationship)
mmol	Millimol	Sdp.	Siedepunkt
Moc	Methoxycarbonyl	SET	Ein-Elektron-Übertragung (single electron transfer)
n. b.	nicht bestimmt		
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid	Smp.	Schmelzpunkt
<i>n</i> BuLi	<i>n</i> -Butyllithium	s.o.	siehe oben
NHC	<i>N</i> -heterocyclisches Carben (nitrogen heterocyclic carbene)	t	Triplett
		TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid
NK	Neurokinin	TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
NMP	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidinon	TBME	<i>tert</i> -Butylmethylether
NP	Nebenprodukt	TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
<i>N</i> Phthal	Phthalimidoyl	TBSCl	<i>tert</i> -Butyldimethylsilylchlorid
<i>o</i>	ortho	TFA	Trifluoressigsäure
<i>o</i>	Oktett	THF	Tetrahydrofuran
<i>p</i>	<i>para</i>	TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylethylendiamin
p.a.	zur Analyse (pro analysi)	TMP	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin
PCB	<i>para</i> -Chlorbenzyl	TMS	Trimethylsilyl, Tetramethylsilan
PE	Petrolether		(NMR)
PG	Schutzgruppe (protection group)	TMSDMA	<i>N,N</i> -Dimethyl- <i>N</i> -Trimethylsilylamin
Phthal	Phthaloyl	Tol	Toluol
PPTS	Pyridinium- <i>para</i> -toluolsulfonat	Tol-BINAP	2,2'-Bis-(Di- <i>para</i> -tolyl-phosphano)-1,1'-binaphthyl
q	Quartett		
quant.	quantitativ	ÜM	Übergangsmetall
RT	Raumtemperatur	vs.	gegen (versus)

1 Einleitung

Peptide übernehmen in der belebten Natur lebensnotwendige physiologische Funktionen. Im menschlichen Körper sind sie als Botenstoffe in Neuromodulatoren und Hormonen zu finden.^[1] Die Enkephaline **1a,b** und Endomorphine **2a,b** (Abbildung 1.1) regulieren zum Beispiel als körpereigene (endogene) Neuromodulatoren im menschlichen Gehirn und Rückenmark die Reizweiterleitung innerhalb der Synapsen. Hierbei wirken sie als Agonisten auf die Opioidrezeptoren der Synapsen, deren Aktivierung zu einer geringeren Spannung innerhalb der Synapsen und damit zu einer verringerten Reizweiterleitung führt. Folglich wird die Wirkung dieser Substanzen als schmerzlindernd und euphorisierend empfunden.^[2] Als weiteres Beispiel soll hier das Peptid LH-RH **3** (Abbildung 1.1) genannt werden, welches als Geschlechtshormon entlassendes Hormon in Säugetieren die Gelbkörperbildung und den Eisprung reguliert.^[3,4]

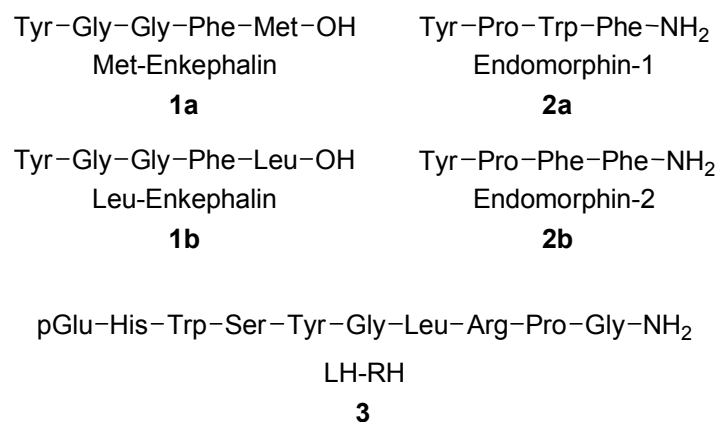


Abbildung 1.1: Aminosäuresequenzen endogener Neuromodulatoren und Hormone.

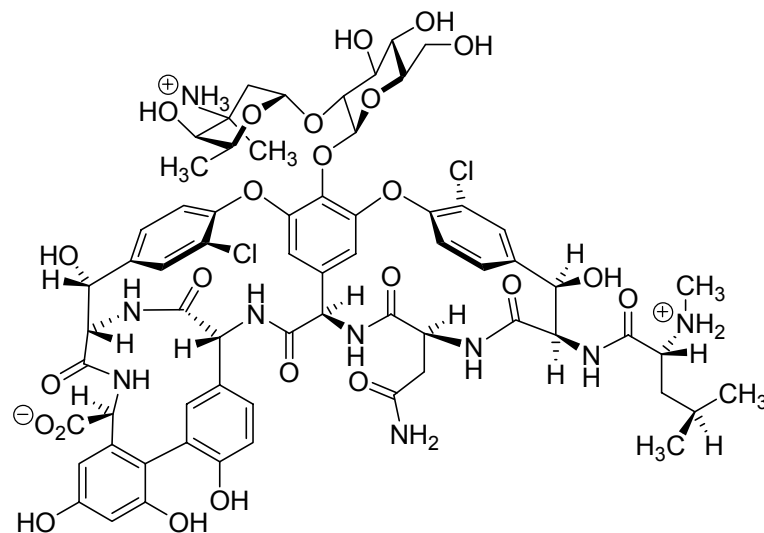
In polymerer Form bilden Peptide als Proteine die Gerüste von Enzymen und sind somit für alle biochemisch katalysierten Reaktionen von entscheidender Bedeutung. Weiterhin bestehen die Rezeptoren und Ionenkanäle innerhalb der Zellmembranen, die für die Signaltransduktion in die Zelle und die molekulare Erkennung von Liganden (Effektoren) zuständig sind, aus Proteinen. Die Effektoren wiederum bestehen ebenfalls oft aus Peptiden oder kleinen Proteinen.^[1] Die Bedeutung der Peptide reicht weit über die Säugetiere hinaus.

Über Schlangengifte und die Bakterienabwehr von Mikroorganismen bis hin zu den Virusenzymen: Überall “setzt die Natur“ Peptide und Proteine als “Arbeitspferde“ der Biochemie ein.

Die ersten Einsichten in die hochspezifischen Wirkungen der peptidischen Naturstoffe erregten dann auch das Interesse von Pharmakologen und medizinischen Chemikern. Dieses führte zur Entdeckung einer ganzen Reihe pharmakologisch und therapeutisch wirksamer Naturstoffe.^[5-7]

So auch zur Entdeckung des Antibiotikums Vancomycin **4** (Abbildung 1.2), welches bereits in den 1950er Jahren von der Firma *Eli Lilly* aus einer Erdprobe isoliert wurde. Als Quelle wurde der Mikroorganismus *Amycolatopsis orientalis* identifiziert. Das Glykopeptid Vancomycin **4** war bis Ende der 1990er Jahre das Antibiotikum der letzten Hoffnung für die Therapie von Infektionen mit ansonsten multiresistenten Staphylokokkenstämmen. Dabei bindet es an die Mucoproteine, aus denen die Bakterienzellwände gebildet werden und hemmt so das Bakterienwachstum.^[8]

Ein weiteres pharmakologisch aktives Peptid ist das naturidentische tricyclische Ziconotid **5** (Die Bögen zwischen den Cysteinen in Abbildung 1.2 entsprechen Disulfidbrücken),^[9] welches ursprünglich von *B. M. Olivera* 1979 aus dem Gift der marinen Kegelschnecke *Conus geographicus* aus einer Mischung von über 30 Peptiden isoliert, aber erst 1996 von der *Neurex Corporation* patentiert wurde.^[5,10-13] Der analgetische Wirkstoff erhielt 2004 von der FDA und 2005 von der Europäischen Kommission die Zulassung für die Behandlung schwerster chronischer Schmerzzustände, die auf die Behandlung mit Opiaten und Opioiden^[14,15] nicht mehr ansprechen.^[16] Das Ziconotid **5** entfaltet eine 1000-mal stärkere analgetische Wirkung als das Opiat Morphin **6**. Dabei unterscheidet sich der Wirkmechanismus vollkommen von dem des Morphins. Während das Morphin **6**, wie die Endomorphine **2a,b** auf die Opioidrezeptoren im Rückenmark/Gehirn als Agonist wirkt und so die Reizweiterleitung blockiert (s.o.), blockiert das Ziconotid selektiv die Calcium-Kanäle, die für die Reizweiterleitung von den sensorischen Neuronen zum Rückenmark verantwortlich sind.^[16] Die unterschiedlichen Wirkmechanismen machen sich auch in den physiologischen Eigenschaften bemerkbar. Im Gegensatz zum Morphin **6** hat das Ziconotid **5** kein suchterzeugendes Potential.^[5]



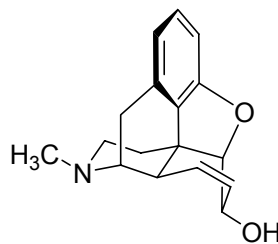
Vancomycin

4



Ziconotid

5



Morphin

6

Abbildung 1.2: In der Therapie verwendete peptidische und nichtpeptidische Naturstoffe.

Auffällig ist, mit welcher hoher Selektivität und Spezifität peptidische Strukturen aneinander binden, bzw. sich zueinander anordnen. Ermöglicht wird diese Komplementarität durch eine höhere Ordnung, die über die Bindungsreihenfolge der Aminosäuren (Primärstruktur) hinausgeht und die die Peptidketten zueinander dreidimensional im Raum anordnet. Man spricht hierbei von der Sekundär- und Tertiärstruktur der Peptide und Proteine.^[1]

Unter der Sekundärstruktur versteht man die dreidimensionale Struktur der Kettenteile, die dicht beieinander liegen. Wichtige Sekundärstrukturelemente sind die α -Helix, das durch parallele β -Stränge gebildete β -Faltblatt, und die β -Kehre (β -Turn).^[1] Anhand der schematischen Darstellung der Kristallstruktur des HEW-Lysozyms^[17] können diese Strukturelemente gut visualisiert werden (Abbildung 1.3). Die β -Faltblätter sind hier als breite Pfeile dargestellt und die β -Turns als 180° Kurven der β -Stränge.

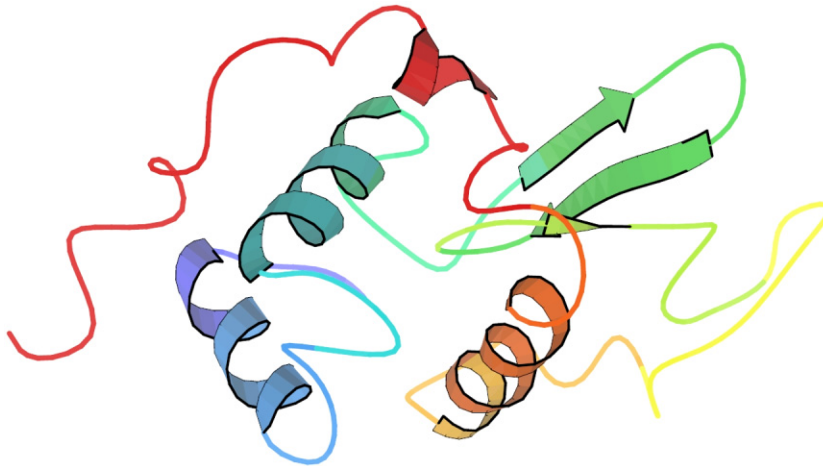


Abbildung 1.3: Schematische Darstellung der Kristallstruktur des HEW-Lysozyms.^[18]

Die unterschiedliche Geometrie der Strukturelemente wird durch die Primärstruktur vorgegeben. Der Zusammenhalt innerhalb des jeweiligen Strukturelements erfolgt sowohl durch die Amidbindungen innerhalb der Peptidkette, als auch über Wasserstoffbrückenbindungen durch den Raum zwischen den Kettenteilen.

Einen wesentlichen Anteil an der Komplementarität der Peptide mit den Proteinen haben β -Turns, da sie durch die 180° Kehre des Peptidstranges Funktionalitäten an exponierten Stellen im Raum präsentieren, die mit anderen Strukturelementen in Wechselwirkung treten können.^[19] Daher sind sie oft an der molekularen Erkennung von Effektoren an Rezeptoren und Ionenkanälen beteiligt. So liegen auch die endogenen Effektoren **1b**, **2b** und **3** als β -Turns vor.^[4,20] Um dies anzudeuten, sind die Aminosäuresequenzen des Leu-Enkephalin- β -Turns **7**, des Endomorphin-2- β -Turns **8** und des LH-RH- β -Turns **9** in Abbildung 1.4 als Bögen dargestellt. Die Wasserstoffbrückenbindungen entsprechen hier den gestrichelten Bindungen zwischen den Aminosäuren.

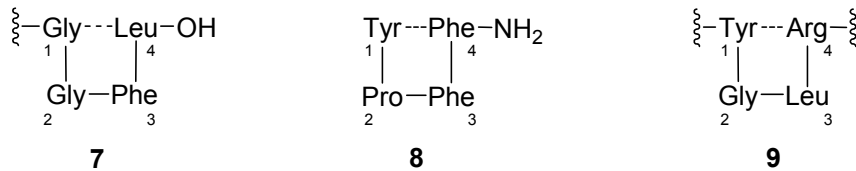


Abbildung 1.4: Leu-Enkephalin- β -Turn **7**, Endomorphin-2- β -Turn **8**, LH-RH- β -Turn **9**.

Strukturell handelt es sich bei einem β -Turn um eine Tetrapeptideinheit, bei der sich zwischen dem Carbonyl-Sauerstoff der ersten Aminosäure (1) und dem Amid-Proton der vierten Aminosäure (4) eine Wasserstoffbrückenbindung ausbildet. Dadurch verringert sich der Abstand zwischen dem α -Kohlenstoff der ersten Aminosäure (αC^1) und dem der vierten Aminosäure (αC^4) auf 7 Å und darunter. Weiterhin werden die Seitenketten R_α^2 und R_α^3 dabei in einer relativen Anordnung nach außen präsentiert, die Wechselwirkungen mit anderen Strukturen besonders begünstigt (Abbildung 1.5). Daher sind diese Reste für die molekulare Erkennung wichtiger als das peptidische Rückgrat des β -Turns.^[21]

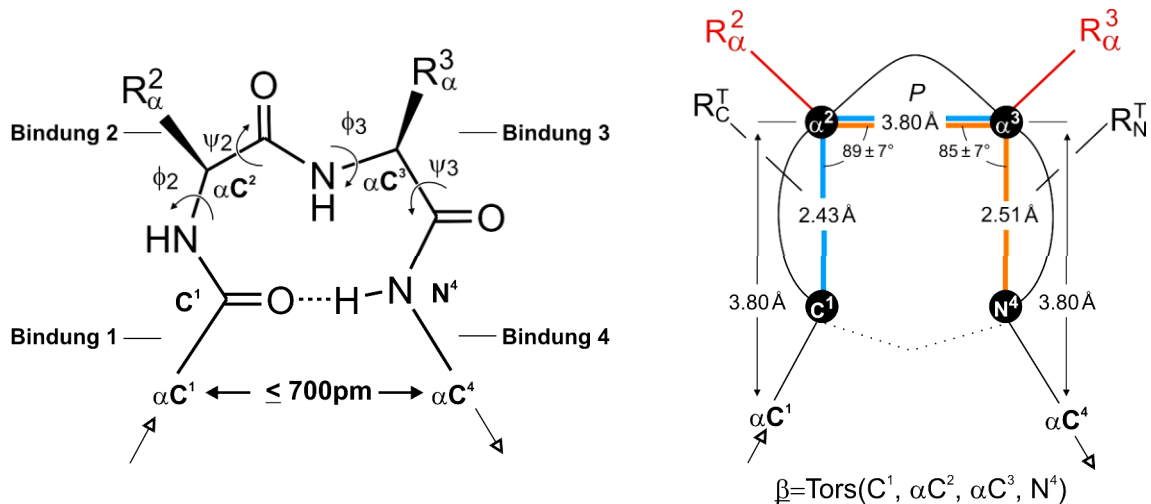


Abbildung 1.5: Struktur eines β -Turns und topografische Vereinfachung nach J. B. Ball.^[22,23]

Wichtige geometrische Parameter innerhalb der Turns stellen die Rückgrattorsionswinkel Φ und Ψ dar (Abbildung 1.5, links). Mit ihrer Hilfe lassen sich die β -Turns in unterschiedliche Klassen einteilen. Die Einteilung der verschiedenen β -Turn-Typen erfolgt über die Bestimmung und den Vergleich der Torsionswinkel Φ und Ψ (Abbildung 1.5, links) neben den Resten der zweiten und dritten Aminosäure. Diese Vorgehensweise bringt jedoch einige Nachteile mit sich:

1. Durch diese Einteilung kann eine Vielzahl von Klassen festgelegt werden.
2. Die Einteilung in viele Klassen führt dazu, dass einige β -Turns nicht eindeutig klassifiziert werden können.
3. Durch diese Einordnung ergibt sich keine direkte Information über die räumliche Orientierung der Seitenketten R_{α}^2 und R_{α}^3 .

1993 veröffentlichte *J. B. Ball*^[22] nach der Untersuchung von 146 β -Turn-Strukturen eine topografische Vereinfachung der Beschreibung und Klassifizierung von β -Turns. Er hatte im Rahmen seiner Studien erkannt, dass es trotz der großen Unterschiede einige geometrische Parameter gab, die in allen untersuchten Turns nahezu gleich waren. Zum einen handelte es sich hierbei um die Abstände zwischen bestimmten Atomen in den Turns: $C^1 - \alpha C^2 = 2.43 \text{ \AA}$, $\alpha C^2 - \alpha C^3 = 3.80 \text{ \AA}$ und $\alpha C^3 - N^4 = 2.53 \text{ \AA}$. Zum anderen liegen die Beträge der Winkel mit $C^1 - \alpha C^2 - \alpha C^3 = 89^\circ \pm 7^\circ$ und $\alpha C^2 - \alpha C^3 - N^4 = 85^\circ \pm 7^\circ$ dicht bei 90° . Daher bildete Ball aus den Atomen $C^1, \alpha C^2, \alpha C^3$ und $\alpha C^2, \alpha C^3, N^4$ zwei Ebenen und bestimmte den Pseudotorsionswinkel β zwischen diesen Ebenen (Abbildung 1.5, rechts). Dadurch konnte er die β -Turns durch einen einzigen geometrischen Parameter β beschreiben und in Klassen einteilen. Die aus dieser Einteilung erhaltenen Klassen liefern außerdem eine direkte Aussage über die räumliche Anordnung der für die molekulare Erkennung wichtigen Reste R_{α}^2 und R_{α}^3 , da diese an die Eckpunkte der Ebenen gebunden sind.

Die Tertiärstruktur der Peptide und Proteine beschreibt die Relation der Sekundärstrukturelemente im Raum. Sie bildet sich aufgrund des Bestrebens, eine in Bezug auf die Umgebung energetisch möglichst günstige Faltung der Polypeptidkette zu erreichen. So wird ein Protein in wässriger Umgebung lipophile Teile in seinem Inneren anordnen, um der Umgebung eine größtmögliche hydrophile Oberfläche zu präsentieren. In einer unpolaren Umgebung kehrt sich diese Anordnung um. Hier werden sich mehr lipophile Teile auf der Oberfläche des Proteins befinden.^[1] Wichtige Elemente der Tertiärstruktur innerhalb der Enzyme, Rezeptoren und Antikörper sind Taschen und Tunnel, da sie als Zentren der Reaktivität und der molekularen Erkennung fungieren. Zur Verdeutlichung ist in Abbildung 1.6 der Komplex des menschlichen 0.5B-HIV-Antikörpers mit dem HIV1-Glykoprotein Gp 120 V3 **10** dargestellt.^[24-26] Im linken Teil der Abbildung erkennt man, wie der Antikörper (rot/blau) das Protein **10** (grün) in seine Bindungstasche aufnimmt und ihm an den Rändern der Tasche einen Cluster von β -Turns präsentiert. Im rechten Teil ist zu sehen, wie die Elektronenwolken der Seitenketten der β -Turns mit denen des HIV-Glykoproteins interagieren.

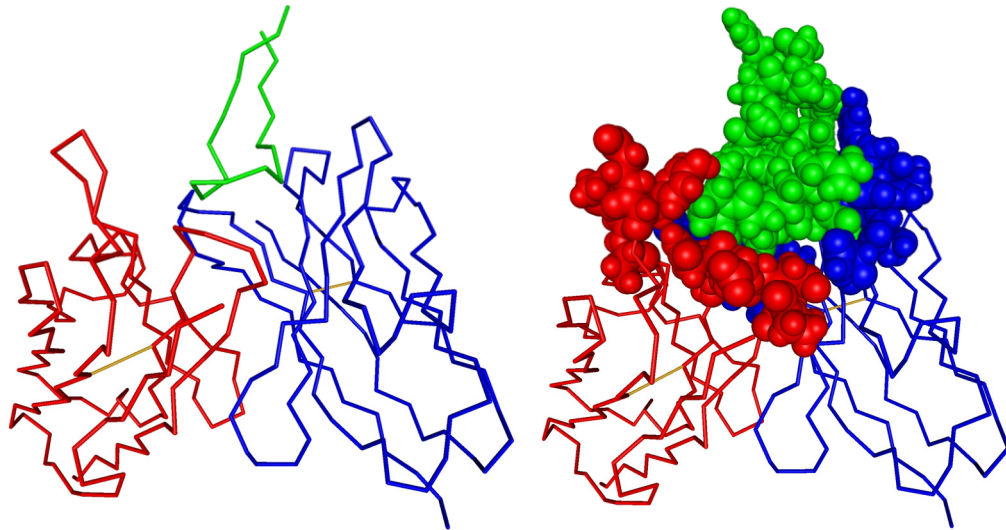


Abbildung 1.6: Komplex des 0.5B-HIV-Antikörpers (rot/blau) mit dem HIV-Glykoprotein Gp 120 V3 10 (grün).^[27]

Bei der Betrachtung der Abbildung 1.6 drängt sich automatisch *E. Fischers* Analogie von Schlüssel und Schloss aus dem Jahr 1894 auf, die besagt dass ein Rezeptor und ein Ligand nur dann effektiv aneinander binden können, wenn sie zueinander passen wie der Schlüssel (Ligand) zum Schloss (Rezeptor).^[28] Bei genauerer Betrachtung des rechten Teils der Abbildung scheint aber die Bindungstasche des Antikörpers zu klein zu sein, um einen freien Eintritt des Proteins in die Bindungstasche gewährleisten zu können. Hierbei muss allerdings berücksichtigt werden, dass es sich bei großen Peptidstrukturen nicht um vollständig starre Systeme handelt. Gerade lange β -Stränge sind sehr variabel und können unterschiedliche Anordnungen im Raum einnehmen. Daher müssen die Konformationen im Komplex nicht gleich denen des freien Liganden und Rezeptors sein. Modelle die diese Sachverhalte beschreiben, sind das “induced fit“- und das “conformative ensemble“-Modell.

Das “induced fit“-Modell von *D. E. Koshland* (1958) beschreibt die Situation, wenn sich Rezeptor und Ligand bei der Annäherung gegenseitig so beeinflussen und verformen, dass passende Konformationen für eine effektive Bindung entstehen.^[29] Das “conformative ensemble“-Modell von *R. Nussinov* (1999) geht hingegen davon aus, dass Peptide und Proteine ständig in einem Ensemble von Konformationen vorliegen, wobei diese über Gleichgewichtsreaktionen ineinander übergehen können. Daher erfolgt in diesem Modell eine effektive Bindung über jeweils eine der im Gleichgewicht vorliegenden Konformationen der Reaktionspartner, worauf sich die konformationellen Gleichgewichte dann in Richtung der reaktiven Konformationen verschieben.^[30] *R. Nussinov* bestritt in ihrer Publikation die Existenz des “induced fit“ und ging davon aus, dass allein der “conformative ensemble“-

Mechanismus effektive Bindungen bewirkt. Diese These wurde 2006 von *I. Bahar* widerlegt, nachdem er die strukturellen Veränderungen bei der Bildung von Protein/Protein-Ligand-Rezeptor-Komplexen untersucht hatte. Er stellte fest, dass es Fälle gibt, bei denen diese Veränderungen nicht alleine durch den “conformative ensemble“-Mechanismus oder den “induced fit“-Mechanismus erklärt werden können und folgerte daraus, dass in diesen Fällen beide Mechanismen additiv wirken.^[31]

Die strukturellen Charakteristika der Peptide und Proteine, die Eigenschaften wie Selektivität, Spezifität, Komplementarität und molekulare Erkennbarkeit hervorrufen, stellen zugleich auch die “pharmakologische Achillesferse“ dar. Denn die peptidischen Amidbindungen der Primärstruktur können enzymatisch gespalten werden. Des Weiteren wird die Ausbildung der für die Stabilität der Sekundärstruktur notwendigen Wasserstoffbrückenbindungen von der Umgebung beeinflusst, in der sich das Peptid befindet. Ferner ist die Tertiärstruktur, wie oben beschrieben, auch umgebungsabhängig, weshalb peptidische Strukturen in verschiedenen Medien eine unterschiedliche globuläre Struktur aufweisen können. Dies führt, bei dem Versuch Peptide außerhalb ihrer nativen Umgebung als pharmazeutische Wirkstoffe einzusetzen, oft zu pharmakokinetischen Problemen. So werden natürliche Peptide oft sowohl im Gastrointestinaltrakt, als auch nach parenteraler Applikation durch Proteasen hydrolysiert. Weiterhin verfügen große Peptide aufgrund ihres hohen Molekulargewichts, der Größe ihrer polaren Oberfläche und der großen Zahl der rotierbaren Bindungen oft über schlechte Absorptions- und Transporteigenschaften im menschlichen Körper und somit über eine geringe Bioverfügbarkeit.^[32,33]

Diese Nachteile schränken die Applikationsmöglichkeiten von Peptiden als Pharmazeutika stark ein. Beispielsweise ist das Vancomycin **4** nach oraler Applikation nicht bioverfügbar, da es im Gastrointestinaltrakt nicht resorbiert wird und muss daher parenteral verabreicht werden.^[15] Noch drastischer sind die Einschränkungen der Applikationsmöglichkeiten des Analgetikums Ziconotid **5**: Es ist therapeutisch nur dann wirksam, wenn es über einen Katheter direkt in den Wirbelkanal verabreicht wird.^[16]

Angetrieben durch die oben beschriebenen Nachteile, wurden zahlreiche Versuche unternommen um die Stabilität natürlicher Peptide und im Speziellen von β -Turn-Strukturen gegenüber ihrer Umgebung zu verbessern:

1. Einzelne natürliche Aminosäuren wurden durch unnatürliche ersetzt, um den enzymatischen Abbau zu verhindern oder zumindest zu verlangsamen.^[34]
2. Zur Einschränkung der Flexibilität von offenkettigen Peptidsystemen wurden offenkettige durch cyclische peptidische Systeme ersetzt (interne Peptidmimetika).^[35,36]
3. Zur Erhöhung der konformationellen Rigidität wurden cyclische Systeme an Teile peptidischer Strukturen anelliert (externe Peptidmimetika).^[37-40]

So konnte *R. M. Freidinger* 1980 den β -Turn **9** des Hormons LH-RH^[3] **3** im β -Turn-Mimetikum **11**, durch Überbrückung mit einer Ethylenbrücke (α C(Gly) - N(Leu)), konformativ stabilisieren (Abbildung 1.7).^[41]

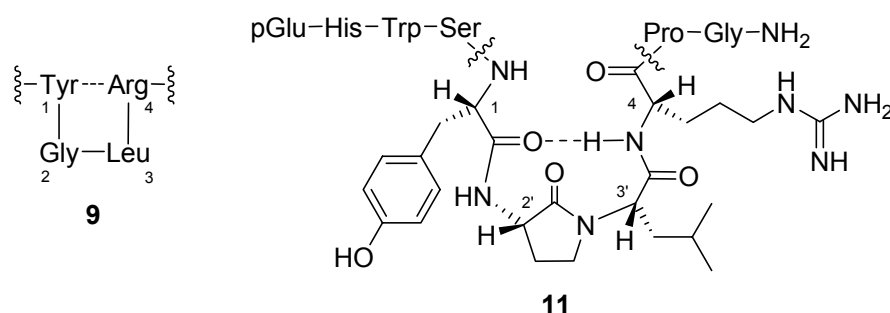


Abbildung 1.7: β -Turn **9** des Hormons LH-RH **3** und das externe β -Turn-Mimetikum **11**.

Dadurch entwickelte das Mimetikum **11** im Zelltest eine 8.9-mal höhere Freisetzung des Hormons LH als das native Hormon **3**. Im Versuchstier (Ratte) hingegen sank der Faktor auf 2.4.^[4]

All diesen Varianten ist gemeinsam, dass das peptidische Rückgrat mehr oder weniger erhalten bleibt und damit auch die Anfälligkeit gegenüber enzymatischer und hydrolytischer Zersetzung bzw. Denaturierung. Dies macht sich bei dem β -Turn-Mimetikum **11** durch die deutlich geringere Aktivität im Tierversuch gegenüber der Aktivität im *in vitro*-Experiment bemerkbar.

Ein Paradigmenwechsel bezüglich des Aufbaus von Peptidmimetika erfolgte 1980 durch *P. S. Farmer*. Er sah das peptidische Rückgrat nur noch als Gerüst, um die pharmakophoren Seitenketten im Raum in einer Topographie zu präsentieren, die zu der des jeweiligen Enzyms bzw. Rezeptors passt. Demnach musste es möglich sein, das peptidische Rückgrat durch ein nichtpeptidisches Mimetikum zu ersetzen, welches die pharmakophoren Gruppen in einer isosteren Topographie präsentiert.^[42]

Das Gleiche gilt auch für nichtpeptidische β -Turn-Mimetika, da auch in diesem Fall, wie schon oben gezeigt, die Funktion des β -Turns lediglich von geometrischen Parametern, nicht aber vom peptidischen Rückgrat abhängt.^[22] Das im Vorangegangenen beschriebene Morphin **6** (siehe Abbildung 1.2, S. 3) bestätigt diese Theorie, weil es an die gleichen Rezeptoren wie die peptidischen Enkephaline **1a,b** und Endomorphine **2a,b** (siehe Abbildung 1.1, S. 1) bindet.^[2] Daher ist es ein natürliches nichtpeptidisches Peptidmimetikum und im Speziellen ein nichtpeptidisches β -Turn-Mimetikum, da es sich bei den Enkephalinen und Endomorphinen um β -Turns handelt.

In der Folge wurde eine ganze Reihe nichtpeptidischer Peptid- und β -Turn-Mimetika synthetisiert.^[43-47] Der cyclische Harnstoff DMP 851 **12** wurde von *J. D. Rodgers* 1998 als Peptidmimetikum für peptidische HIV-Protease-Hemmer wie zum Beispiel das Saquinavir **13** entwickelt (Abbildung 1.8).^[48]

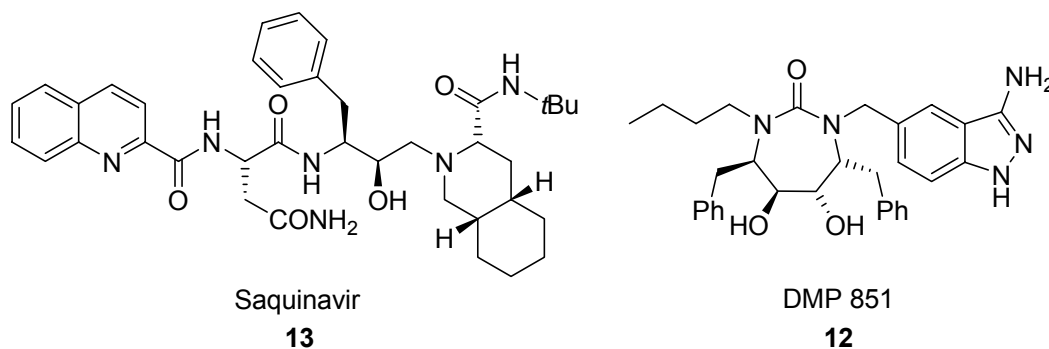


Abbildung 1.8: Saquinavir **13** und sein nichtpeptidisches Peptidmimetikum DMP 851 **12**.

Den beiden Verbindungen ist gemein, dass sie den Übergangszustand der Peptidspaltung der HIV-Protease mimen und damit die Bildung des HIV1-Glykoproteins Gp 120 V3 **10** (siehe auch Abbildung 1.6, S. 7) verhindern, welches maßgeblich an der Zellerkennung und Vermehrung des HIV1-Virus beteiligt ist.^[49] In der oralen Bioverfügbarkeit bestehen aber große Unterschiede zwischen dem Peptid und seinem Mimetikum. Das bereits auf dem Markt befindliche Saquinavir **13** weist eine schlechte orale Bioverfügbarkeit von nur 4 % auf, die eine hohe Wirkstoffdosierung von 1.8 – 3.8 g pro Tag erfordert. Dadurch resultieren massive gastrointestinale Nebenwirkungen.^[15,48] Das Mimetikum DMP 851 **12** hingegen zeigt eine sehr gute orale Verfügbarkeit von 57 % (Tierversuch: Hund) und inhibiert die HIV-Protease mit einem IC_{90} von 56 nM.^[50,51]

Als abschließendes Beispiel für ein nichtpeptidisches β -Turn-Mimetikum sei der Triazabicyclus **14** erwähnt, der über eine kombinatorische Festphasen- β -Turn-Mimetikasyntese von *M. Eguchi* 2002 entdeckt wurde (Abbildung 1.9).

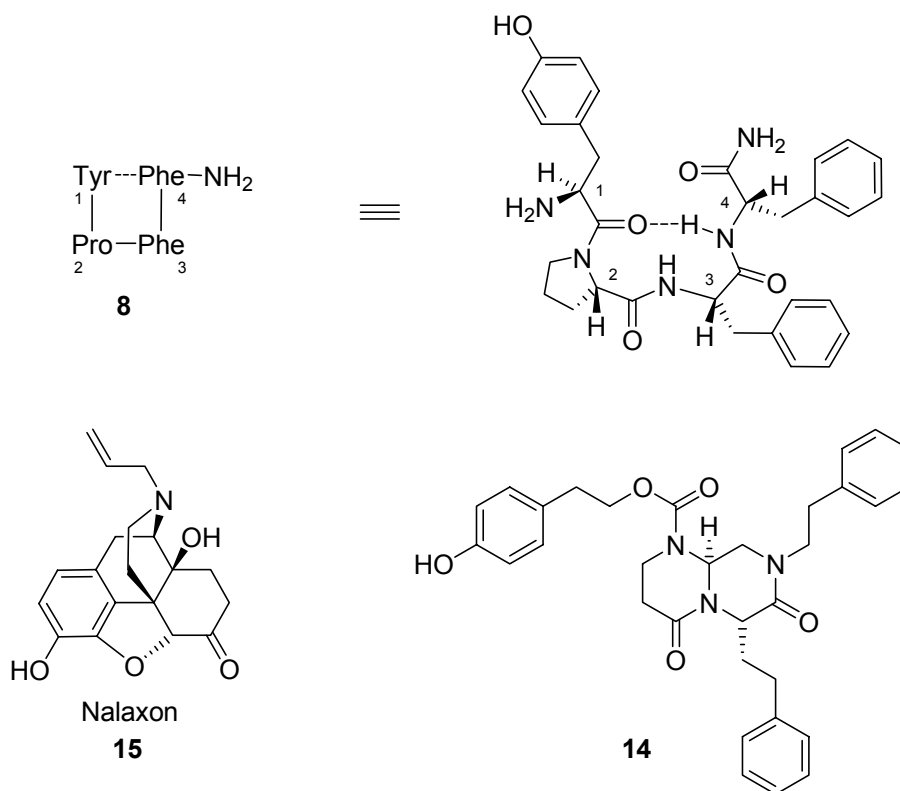


Abbildung 1.9: β -Turn **8**, Triazabicyclus **14** und Nalaxon **15**.

Diese Substanz ist ein Mimetikum für den β -Turn **8** von Endomorphin-2 **2b** (siehe Abbildung 1.4) und entwickelt im Tierexperiment (Maus) ein vergleichbar hohes analgetisches Potential wie Morphin **6**, allerdings mit einer deutlich geringeren Halbwertszeit. Gegenüber geklonten menschlichen Opioidrezeptoren zeigt der Triazabicyclus **14** ähnlich dem Morphin eine hohe Selektivität von 100/1 für den μ -Rezeptor gegenüber den δ - und κ -Rezeptoren. Das Nalaxon **15** ist ein Antidot bei Morphinvergiftungen, da es als Antagonist den Agonist Morphin von den Opioidrezeptoren verdrängt. Das Mimetikum **14** ist hingegen im Tierversuch (Ratte) sogar in der Lage, Nalaxon von den Opioidrezeptoren im cerebralen Cortex mit einem IC_{50} von 9 nM zu verdrängen.^[2,15,20]

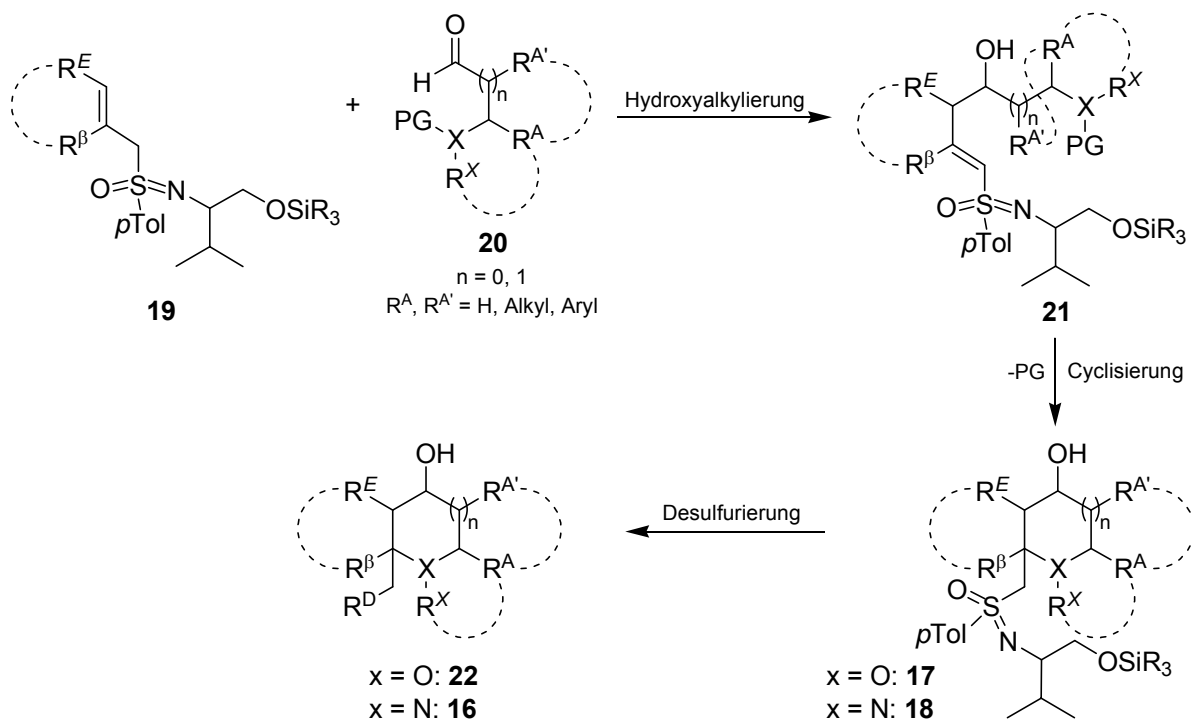
Diese Beispiele lassen erahnen, wie wertvoll nichtpeptidische Peptid- und β -Turn-Mimetika für die Entwicklung neuer pharmazeutischer Wirkstoffe sind. Weiterhin zeigen sie, dass sich relativ kleine Aza(oligo)cyclen aufgrund ihrer konformationellen Rigidität gut zur Konstruktion des Rückgrats von nichtpeptidischen Peptid- und β -Turn-Mimetika eignen. Dabei wäre es für die effiziente Synthese neuer pharmazeutisch wirksamer Mimetika wünschenswert, mit einer einzigen synthetischen Methode einen möglichst großen strukturellen Raum, sowohl bezüglich der Struktur des Rückgrates, als auch der

pharmakophoren Seitenketten, abzudecken. Mit einer solchen Methode und deren Weiterentwicklung beschäftigt sich im Folgenden die vorliegende Arbeit.

2 Stand der Aza(oligo)cyclensynthese nach M. Reggelin

Die Abstraktion peptidischer β -Turns auf nichtpeptidische, cyclische β -Turn-Mimetika nach dem Paradigma von J. B. Ball^[22] (siehe Kapitel 1, S. 5f) erfordert eine effiziente Methode zum diastereo- und enantioselektiven Aufbau der Aza(oligo)cyclen **16** (Schema 2.1). Um die durch die β -Werte vorgegebenen räumlichen Verhältnisse unterschiedlicher Turnstrukturen effektiv mimen zu können, müssen sowohl möglichst viele Ringgrößen als auch Stereozentren frei wählbar sein.

Einen konstitutionell und konfigurativ besonders breiten Zugang zu diastereo- und enantiomerenreinen polysubstituierten Oxa- und Azacyclen **17** bzw. **18** bietet die asymmetrische Hydroxyalkylierung chiraler 2-Alkenylmethyloximine **19** mit heterosubstituierten Aldehyden **20** unter anschließender Cyclisierung der entstandenen Vinylsulfoximine **21** in Michael-artigen Reaktionen nach M. Reggelin (Schema 2.1).



Schema 2.1: Allgemeine Darstellung der Heterocyclensynthese nach M. Reggelin.

Die Abspaltung des Sulfoximinauxiliars (Desulfurierung) liefert dann die freien Oxa(oligo)cyclen **22**. und Aza(oligo)cyclen **16**.^[52-54]

Im Folgenden wird das Augenmerk auf die Herstellung der 2-Alkenylmethylsulfoximine **19**, ihre Reaktionen mit Aminoaldehyden **20** ($X = N$) und die Cyclisierung der daraus entstehenden Hydroxyalkylierungsprodukte **21** gerichtet sein, da diese zu den in dieser Arbeit behandelten Aza(oligo)cyclen **18** führen. Zusätzlich werden bereits existierende Verfahren zur Desulfurierung zu den Sulfoximininen **16** besprochen. Dabei wird sich dieses Kapitel zunächst mit dem Forschungsstand der Methoden befassen und dann auf noch bestehende Einschränkungen eingehen. Abschließend werden Verbesserungsvorschläge erarbeitet.

2.1 Darstellung der Ausgangsverbindungen

Bei Betrachtung von Schema 2.1 wird deutlich, dass die essentielle Voraussetzung für die Aza(oligo)cyclensynthese nach *M. Reggelin* die Verfügbarkeit der diastereo- und enantiomerenreinen 2-Alkenylsulfoximine **19** und Aminoaldehyde **20** ist. Daher wird zunächst die Synthese dieser Ausgangsverbindungen im Detail beschrieben.

2.1.1 Cyclische Sulfonimide **23/epi-23** und **ent-23/ ent-epi-23**

Wichtige Intermediate für die Synthese der 2-Alkenylsulfoximine **19** sind die cyclischen Sulfonimide **23/epi-23** und **ent-23/ent-epi-23** (Abbildung 2.1).

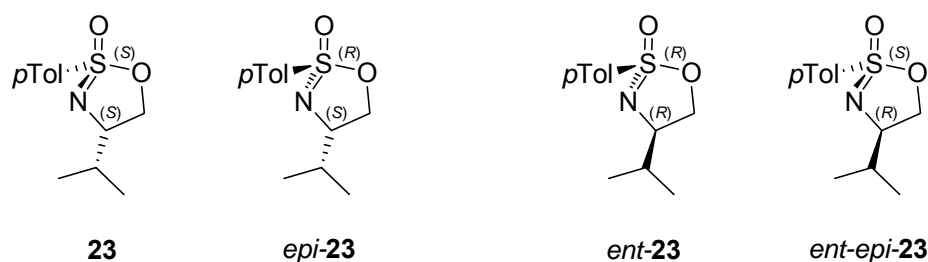
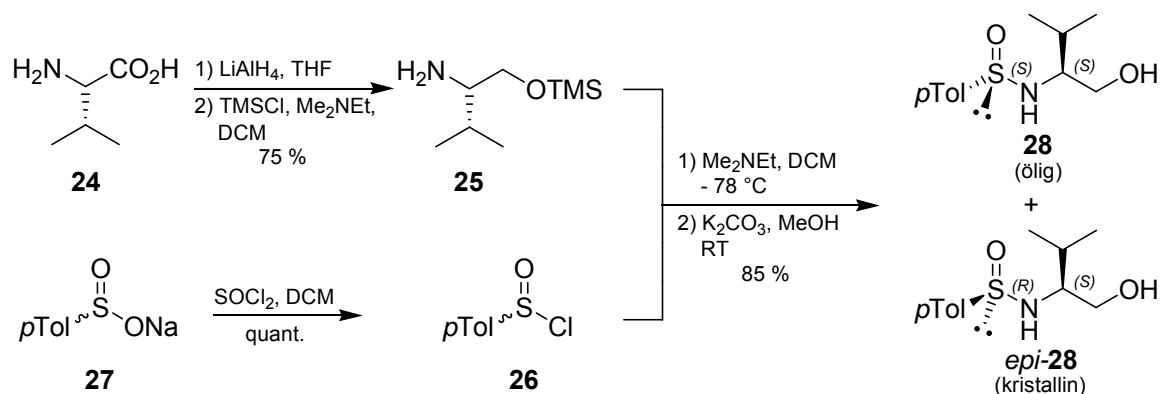


Abbildung 2.1: Cyclische Sulfonimide **23/epi-23** und **ent-23/ent-epi-23**.^[55]

Bei der Synthese dieser Intermediate geht man von enantiomerenreinem Valin aus. Exemplarisch wird im Folgenden die Synthese der Sulfonimide **23/epi-23** besprochen, die von L-Valin **24** ausgeht. Die enantiomeren Sulfonimide **ent-23/ent-epi-23** lassen sich in analoger Weise ausgehend von D-Valin synthetisieren (Schema 2.2).



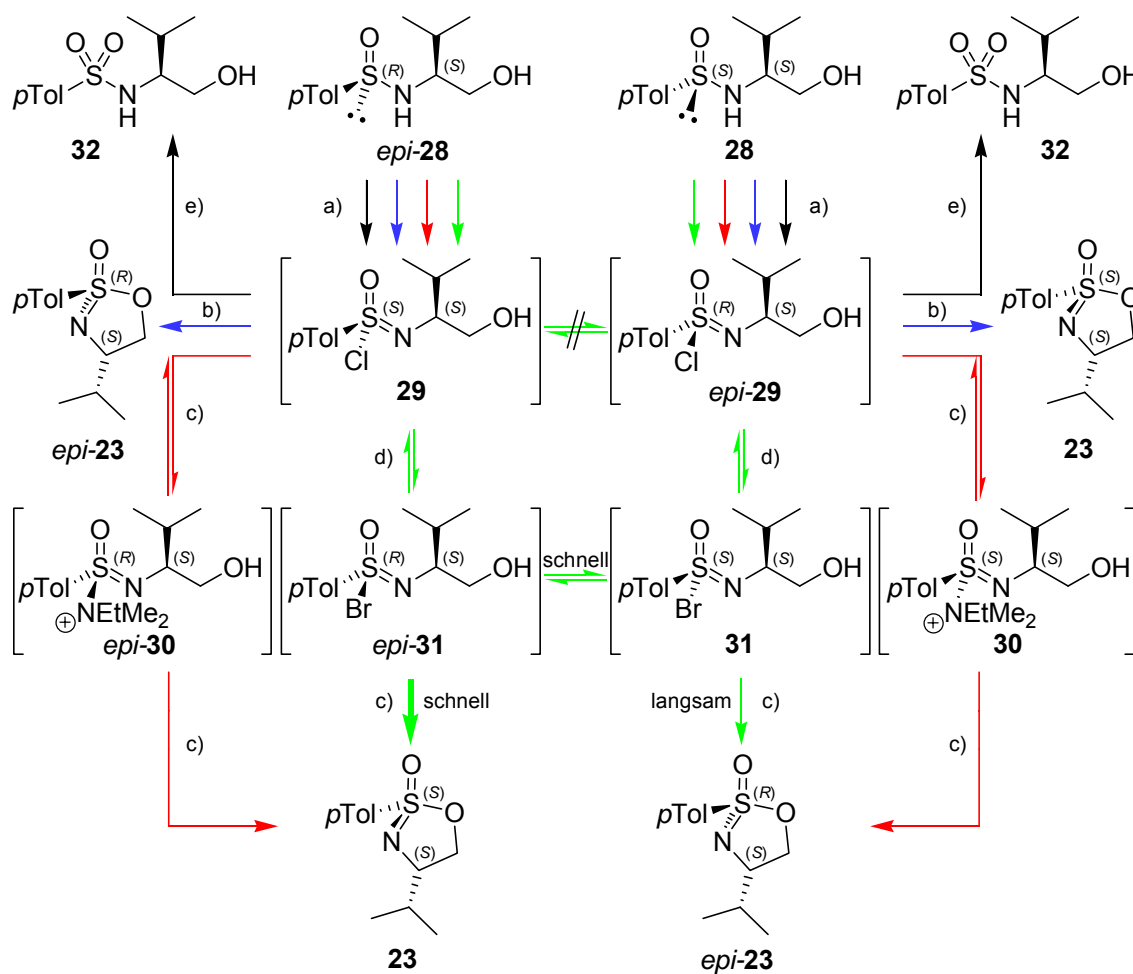
Schema 2.2: Herstellung der epimeren Sulfinamide **28/epi-28**.^[23,56]

Zunächst wird L-Valin **24** nach der Reduktion zum (*S*)-Valinol an der Hydroxyfunktion mit einer Trimethylsilylgruppe geschützt. Das (*S*)-OTMS-Valinol **25** wird anschließend mit racemischem *para*-Toluolsulfinsäurechlorid **26** umgesetzt, welches man durch Chlorierung von *para*-Toluolsulfinsäure-Natriumsalz **27** mit Thionylchlorid darstellt. Dadurch wird nach der Abspaltung der TMS-Schutzgruppe ein 1:1-Epimerengemisch der Sulfinamide **28/epi-28** (64 % über vier Stufen)^[23] erhalten (Schema 2.2).^[57]

Eine Abtrennung des (*R_S,S_C*)-Sulfinamids *epi-28*^[58] kann durch Kristallisation aus TBME erfolgen, da dieses Epimer kristallin ist. Im Gegensatz dazu fällt das (*S_S,S_C*)-Sulfinamid **28** als Öl an und kann durch Kristallisation von *epi-28* in der Mutterlauge angereichert werden. Eine vollständige Isolierung des (*S_S,S_C*)-Epimers **28** gelingt anschließend durch chromatographische Aufreinigung.

Nach der Trennung der Epimere kann das (*S_S,S_C*)-Sulfinamid **28** zum (*S_S,S_C*)-Sulfonimidat **23** und das (*R_S,S_C*)-Sulfinamid *epi-28* zum (*R_S,S_C*)-Sulfonimidat *epi-23* umgesetzt werden (Schema 2.3). Dazu werden die Sulfinamide zuerst unter Retention der Konfiguration am Schwefel mit *tert*-Butylhypochlorit oxidativ chloriert. Die Sulfonimidoylchloride **29** bzw. *epi-29* kann man anschließend durch Zugabe der starken Base DBU unter Wechsel der Absolutkonfiguration zu den Sulfonimidaten **23**^[59] bzw. *epi-23* cyclisieren (Schema 2.3; blauer Reaktionspfad).^[60] Daher entspricht der Gesamtvorgang einer Inversion der Konfiguration. Dieses Vorgehen bringt allerdings den Nachteil mit sich, dass man den aufwendigen Weg über die flashchromatographische Isolierung des (*S_S,S_C*)-Sulfinamids **28** beschreiten muss, um zu dem epimerenreinen (*S_S,S_C*)-Sulfonimidat **23** zu gelangen.

Ein Weg diesen Umstand zu umgehen, ergab sich durch die Arbeiten von B. Junker.^[61] Er stellte bei Untersuchungen des Reaktionsmechanismus der Cyclisierung fest, dass der Reaktionsverlauf stark von der Art der eingesetzten Base und des Sulfonimidoylhalogenids abhängt: Verwendet man bei der Umsetzung von (*R_S,S_C*)-Sulfinamid *epi-28* anstelle der starken nicht-nukleophilen Base DBU *N,N*-Dimethylethylamin, erhält man eine Umkehr der Stereoselektivität. Durch einen nukleophilen Angriff der Base auf das (*S_S,S_C*)-Sulfonimidoylchlorid **29** bildet sich hier unter Inversion der Konfiguration das (*R_S,S_C*)-Sulfonimidoylimidamid-Kation *epi-30*, welches unter erneuter Inversion der Konfiguration zum (*S_S,S_C*)-Sulfonimidat **23** (74 %)^[61] cyclisiert (Schema 2.3; roter Reaktionspfad).



Schema 2.3: Synthese der cyclischen Sulfonimide ausgehend von den Sulfonamiden; a) *t*BuOCl, THF; b) DBU; c) Me_2NEt ; d) KBr, 2 mol% 18-Krone-6; e) H_2O .

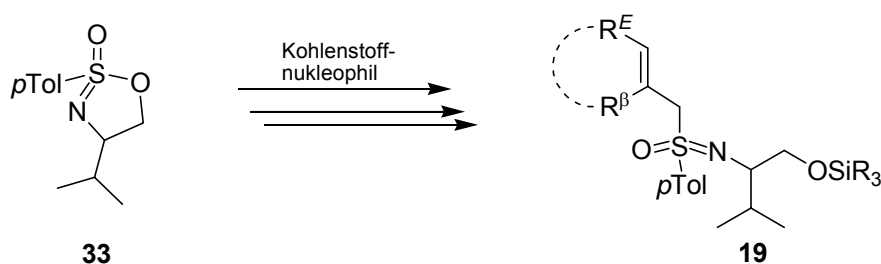
Bei NMR-Untersuchungen zeigte sich weiterhin, dass die Sulfonimidoylbromide **epi-31** bzw. **31**, die man durch Transhalogenierung mit Kaliumbromid unter Phasentransferkatalyse mit 18-Krone-6 und unter Inversion der Konfiguration aus den Sulfonimidoylchloriden **29** bzw. **epi-29** darstellen kann, im Gegensatz zu den konfiguratativ stabilen Sulfonimidoylchloriden schnell epimerisieren. Bei der abschließenden Cyclisierung mit *N,N*-Dimethylethylamin erfolgt kein nukleophiler Angriff der Base auf das Schwefelzentrum. Die Cyclisierung erfolgt daher direkt aus dem jeweiligen Sulfonimidoylbromid **31** bzw. **epi-31** unter Inversion der Konfiguration (Schema 2.3; grüner Reaktionspfad). Mehr noch stellte sich heraus, dass die Cyclisierung des Sulfonimidoylbromids **epi-31** zum (S_S, S_C) -Sulfonimidat **23** deutlich schneller verläuft als die Cyclisierung des Sulfonimidoylbromids **31**. Daher ergab sich ein Weg, aus der 1:1-Epimerenmischung der Sulfonamide **28/epi-28** über eine dynamisch-kinetische epimerendifferenzierende Cyclisierung das (S_S, S_C) -Sulfonimidat **23** zu erhalten.

Bei Einhaltung der optimalen Reaktionstemperatur für die Cyclisierung erhält man ein Diastereomerenverhältnis des Sulfonimidats **23** zum Sulfonimidat *epi*-**23** von 9:1.^[62] Aus dieser Mischung lässt sich leicht das Sulfonimidat **23** (65 %)^[23] durch Kristallisation erhalten, da es in diesem Mischungsverhältnis eine deutlich größere Kristallisationsneigung als das Epimer *epi*-**23** hat.

Bei allen Verfahren muss unter Ausschluss von Wasser gearbeitet werden, da sonst in einer nukleophilen Substitutionsreaktion der Sulfonimidoylchloride **29/epi-29** mit Wasser unter Verlust des stereogenen Charakters des Schwefelatoms das Sulfonamid **32** entsteht (Schema 2.3; schwarzer Reaktionspfad).^[61]

2.1.2 2-Alkenylsulfoximine

Die 2-Alkenylsulfoximine **19** können aus den cyclischen Sulfonimidaten **33** dargestellt werden. Allen Synthesen ist gemein, dass die Cyclen der Sulfonimide **33** im ersten Schritt durch Kohlenstoffnukleophile unter Inversion der Konfiguration am Schwefel geöffnet werden (Schema 2.4).^[52,53,63]



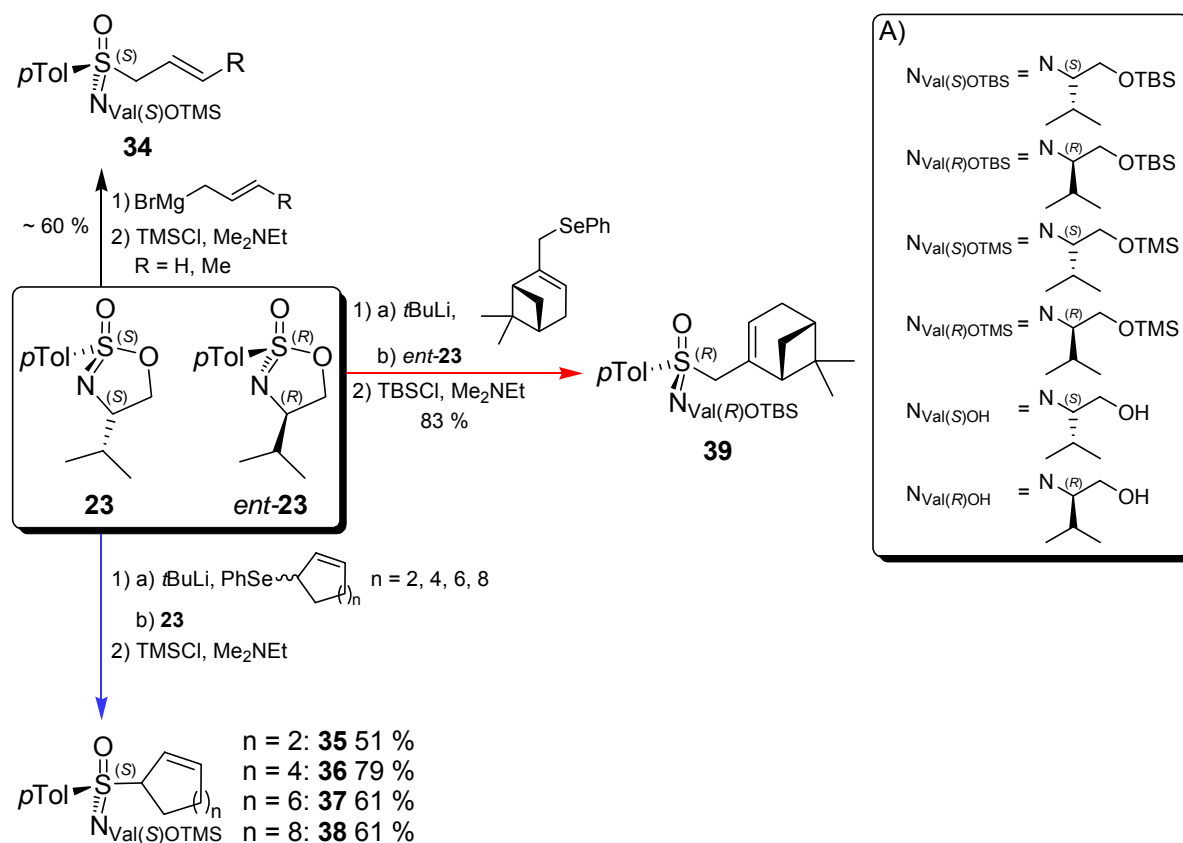
Schema 2.4: Allgemeine Darstellung der Synthese von 2-Alkenylsulfoximinen **19** aus den cyclischen Sulfonimidaten **33**.

Diese Ringöffnung stellt die einzige bekannte generelle Methode zur Darstellung enantiomerenreiner allylischer Sulfoximine dar.

Für die Synthese von 2-Alkenylsulfoximinen **19** werden meistens die cyclischen Sulfonimide **23** bzw. *ent*-**23** (siehe auch Abbildung 2.1, S. 15) mit gleichsinniger Absolutkonfiguration am Schwefel und in der Seitenkette verwendet, da die sich von ihnen abgeleiteten Alkenylsulfoximine bei Allylübertragungen auf Aldehyde oft eine größere asymmetrische Induktion zeigten als solche mit gegensinnigen Absolutkonfigurationen.

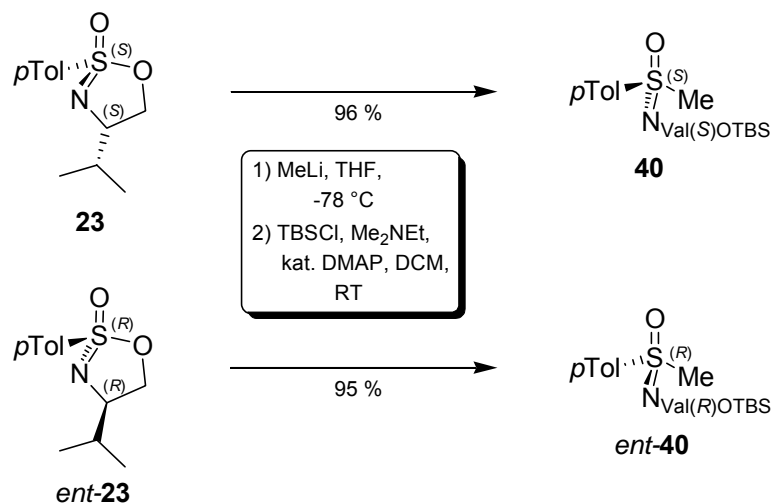
Zur Darstellung offenkettiger 2-Alkenylsulfoximine **34** hat sich die direkte Umsetzung mit allylischen Grignardverbindungen bewährt (Schema 2.5; schwarzer Reaktionspfad).^[63,64] Im Gegensatz hierzu können die Alkenylsulfoximine **35** - **38**, bei denen sich der α -Kohlenstoff in einem cyclischen System befindet, nicht mit cyclischen Grignardverbindungen dargestellt

werden, da sich beim Syntheseversuch der entsprechenden Grignardreagenzien hauptsächlich Wurtz-Kupplungsprodukte bilden.^[65] Eine Alternative zur Verwirklichung der benötigten Nukleophile für die Ringöffnung der Sulfonimide stellt die Reaktion allylischer Selenide mit *tert*-Butyllithium dar. Hierbei bilden sich unter Transmetallierung die analogen allylischen Organolithiumverbindungen, die in der Lage sind das Sulfonimidat **23** in guten Ausbeuten zu den cyclischen Alkenylsulfoximinen **35** - **38** zu öffnen (Schema 2.5; blauer Reaktionspfad).^[53,66] Ermutigt durch seine Erfolge bei der Synthese der Alkenylsulfoximine **35** - **38** über die Selenidroute wählte *M. Gerlach* während seiner Dissertation diese Methode auch für die Darstellung des ersten ringsubstituierten Alkenylsulfoximins **39** mit exocyclischem α -Kohlenstoff. Diese gelang ihm in sehr guter Ausbeute von 83 % unter der Verwendung von Myrtenylphenylselenid (Schema 2.5; roter Reaktionspfad).^[66]



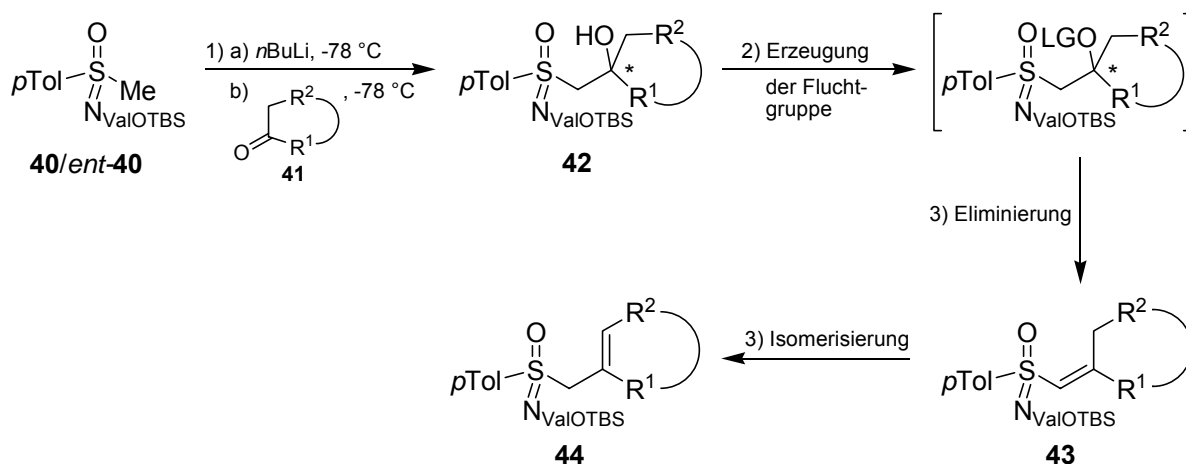
Schema 2.5: Direkte Darstellung der 2-Alkenylsulfoximine aus cyclischen Sulfonimidaten.
A) In dieser Arbeit verwendete Abkürzungen für die Valin-Seitenkette.

Ein breiter anwendbarer Zugang zu den 2-Alkenylsulfoximinen mit exocyclischem α -Kohlenstoff unter Umgehung toxischer Selenverbindungen bietet sich nach der stereoselektiven Ringöffnung der Sulfonimide **23** bzw. *ent*-**23** mit Methyllithium und der anschließenden Schützung der generierten Hydroxyfunktion in der Seitenkette mit einer TBS-Schutzgruppe (Schema 2.6).^[61,66]



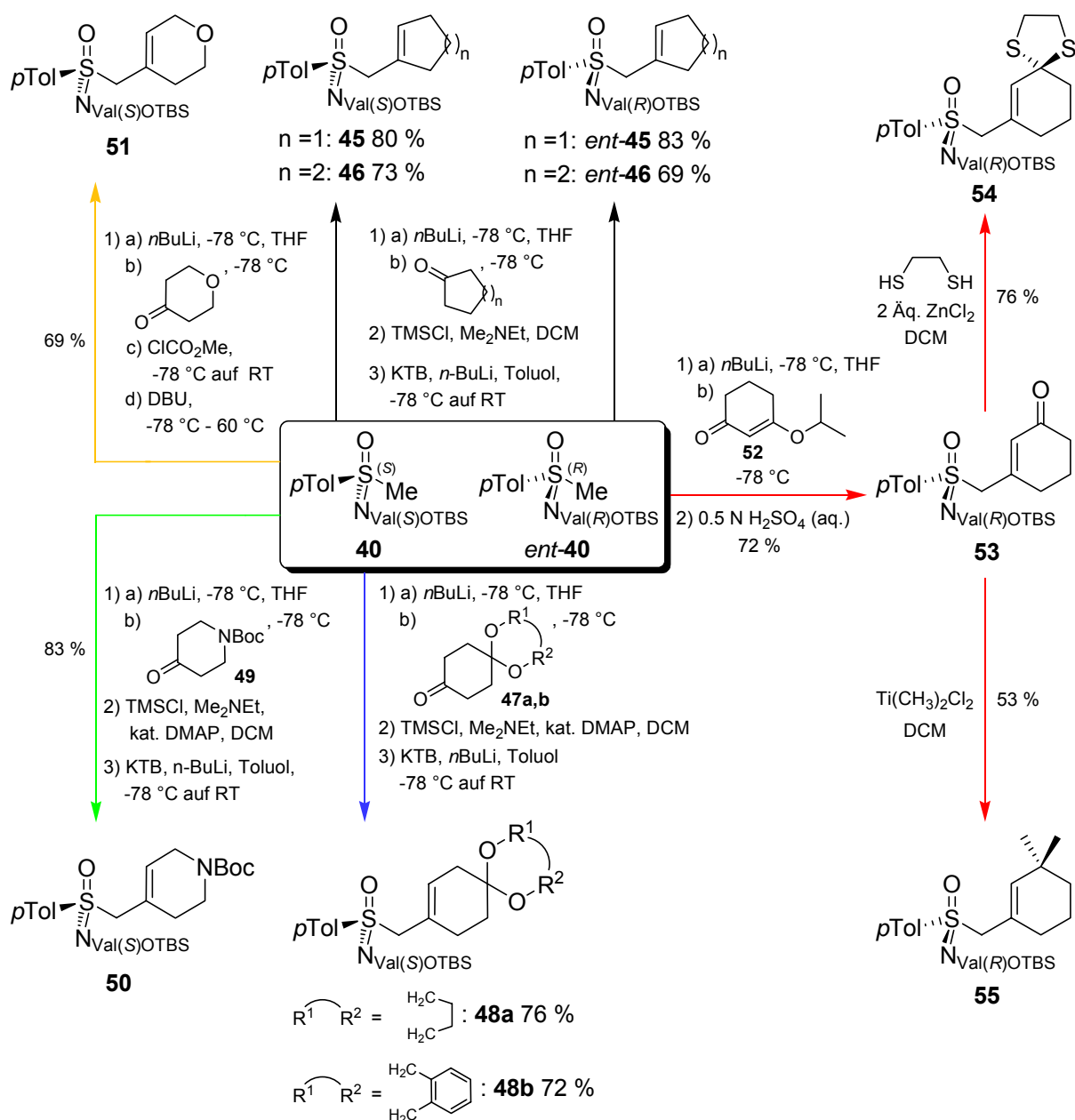
Schema 2.6: Synthese der Methylsulfoximine aus cyclischen Sulfonimidaten.

Die dadurch erhaltenen Methylsulfoximine **40** bzw. *ent*-**40** können nach der Deprotonierung am α -Kohlenstoff mit verschiedenen cyclischen Ketonen **41** unter Hydroxyalkylierung zur Reaktion gebracht werden (Schema 2.7). Die dabei entstehende Hydroxyfunktion der β -Hydroxysulfoximine **42** kann nach Überführung in eine Fluchtgruppe (LG) in Eliminierungsreaktionen abgespalten werden. Dabei entsteht zunächst ein exocyclisches Vinylsulfoximin **43**, welches aber anschließend zum endocyclischen 2-Alkenylsulfoximin **44** isomerisiert werden kann. Diese Reaktionssequenz verläuft unter vollständigem Erhalt der Stereozentren des Sulfoximins.^[53,59,61,63,66,67] In Schema 2.7 ist die Stereochemie der besseren Übersichtlichkeit halber nicht dargestellt. Auf die Struktur der Fluchtgruppe im Zusammenhang mit den unterschiedlichen Eliminierungs- und Isomerisierungsbedingungen wird im Folgenden anhand von Beispielen genauer eingegangen.



Schema 2.7: Darstellung der 2-Alkenylsulfoximine aus Methylsulfoximinen.

In vielen Fällen können durch Silylierung der β -Hydroxysulfoximine **42** Trimethylsilylether als Fluchtgruppe erzeugt werden. Die Eliminierungs-Isomerisierungs-Sequenz wird dann baseninduziert durch die Zugabe von *Schlosser-Lochmann*-Base (Kalium-*tert*-butanolat (KTB)/*n*-Butyllithium = 1:2) bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ eingeleitet. Hierbei entstehen zum überwiegenden Teil durch Abspaltung von Trimethylsilanolat zuerst nur die Vinylsulfoximine **43**, die dann aber nach Erhöhung der Temperatur auf Raumtemperatur langsam zu den 2-Alkenylsulfoximinen **44** isomerisieren. Durch Anwendung dieser Methode konnten die ringunsubstituierten Cyclopentenylmethylsulfoximine **45/ent-45** und Cyclohexenylmethylsulfoximine **46/ent-46** in sehr guten Ausbeuten synthetisiert werden (Schema 2.8; schwarze Reaktionspfade).^[23,53,68]



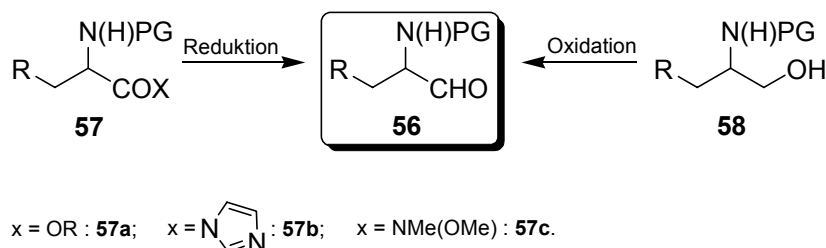
Schema 2.8: Übersicht über 2-Alkenylsulfoximine, die bisher aus Methylsulfoximinen in Ausbeuten > 30 % hergestellt wurden.

Parallel zu dieser Arbeit konnte P. Bühle im Rahmen seiner Dissertation^[68] auf diese Weise über die Hydroxyalkylierung der Monoketal-geschützten Cyclohexadione **47a,b** die Ketal-geschützten 4-Oxocyclohexenylmethylsulfoximine **48a,b** (Schema 2.8; blauer Reaktionspfad) und über die Hydroxyalkylierung des Piperidinons **49** das 4-Azacyclohexenylmethylsulfoximin **50** darstellen (Schema 2.8; grüner Reaktionspfad).^[67] Als er jedoch versuchte, die Methode auch auf die Synthese von 4-Oxocyclohexenylmethylsulfoximin **51** anzuwenden, stellte er fest, dass sich der intermediär gebildete Silylether nach Zugabe von

Schlosser-Lochmann-Base unter β -Eliminierung zersetzte. Daher wandte *P. Böhle* eine alternative Methode nach *H. J. Gais*^[69] zur Generierung der Fluchtgruppe und für die Eliminierungs-Isomerisierungs-Sequenz an. Durch die Zugabe von Chlorameisensäuremethylester wird hier das bei der Hydroxyalkylierung entstehende Alkoholat abgefangen und *in situ* in einen Kohlensäureester überführt, der als Fluchtgruppe bei der nachfolgenden Eliminierungs-Isomerisierungs-Sequenz fungiert. Die Eliminierung von CO₂ und Methanolat wird durch Zugabe der starken, nicht nukleophilen Base DBU bewirkt. Die vollständige Isomerisierung zum 4-Oxocyclohexenylmethylsulfoximin **51** erfolgt hier erst nach 16-stündigem Erwärmen auf 60 °C (Schema 2.8; gelber Reaktionspfad).^[68] Einen weiteren Zugang zu ringsubstituierten Cyclohexenylmethylsulfoximininen fand *M. Vogt* im Rahmen ihrer Diplomarbeit.^[70] Durch die Reaktion des deprotonierten Methylsulfoximins *ent*-**40** mit dem vinylogenen Ester **52** konnte sie nach saurer induzierter Spaltung des Enolethers, unter gleichzeitiger Eliminierung von Wasser das 3-Oxocyclohexenylmethylsulfoximin **53** synthetisieren. Ausgehend von dem α,β -ungesättigten Keton **53** konnten sowohl das Ethylendithioketal **54** als auch über die Dimethylierung nach *M. T. Reetz*^[71] das 3,3-Dimethylcyclohexenylmethylsulfoximin **55** hergestellt werden (Schema 2.8; roter Reaktionspfad), wohingegen Versuche zur Überführung des 3-Oxocyclohexenylmethylsulfoximins **53** in ein cyclisches Ketal scheiterten.^[72]

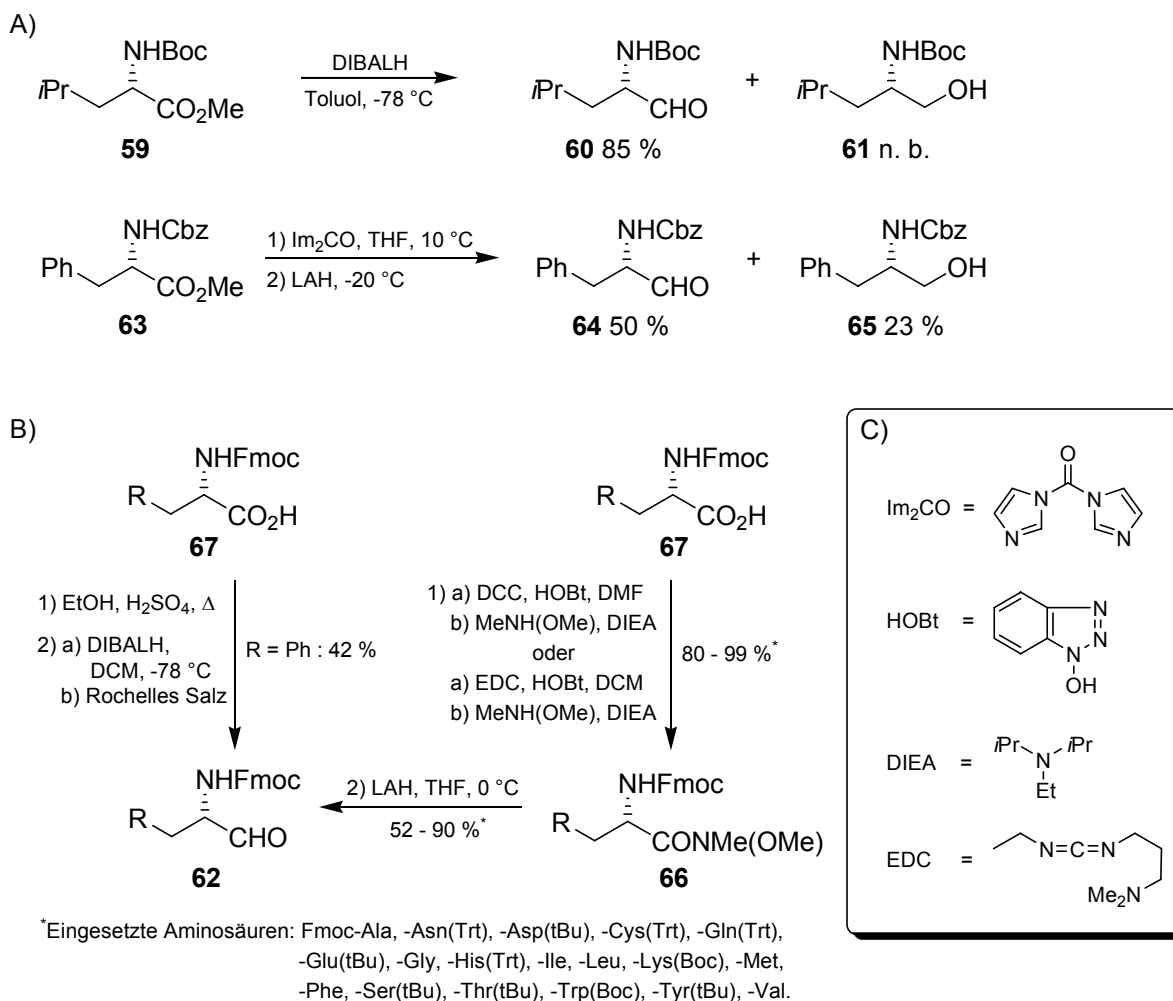
2.1.3 Aminoaldehyde

Die Darstellung enantiomerenreiner α -Aminoaldehyde **56** war lange Zeit ein anspruchsvolles Syntheseziel, da diese Verbindungsklasse extrem racemisierungsgefährdete Substanzen beinhaltet, deren Racemisierung sowohl durch Säuren als auch durch Basen induziert werden kann. Für die Synthesen kommen prinzipiell sowohl partielle Reduktionen der α -Aminosäureester **57a** mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBALH), der α -Aminosäureimidazolide **57b** und –Weinrebamide **57c** mit Lithiumaluminiumhydrid (LAH), als auch partielle Oxidationsreaktionen von β -Aminoalkoholen **58** in Frage (Schema 2.9).^[73-75]



Schema 2.9: Reduktiver und oxidativer Zugang zu α -Aminoaldehyden.

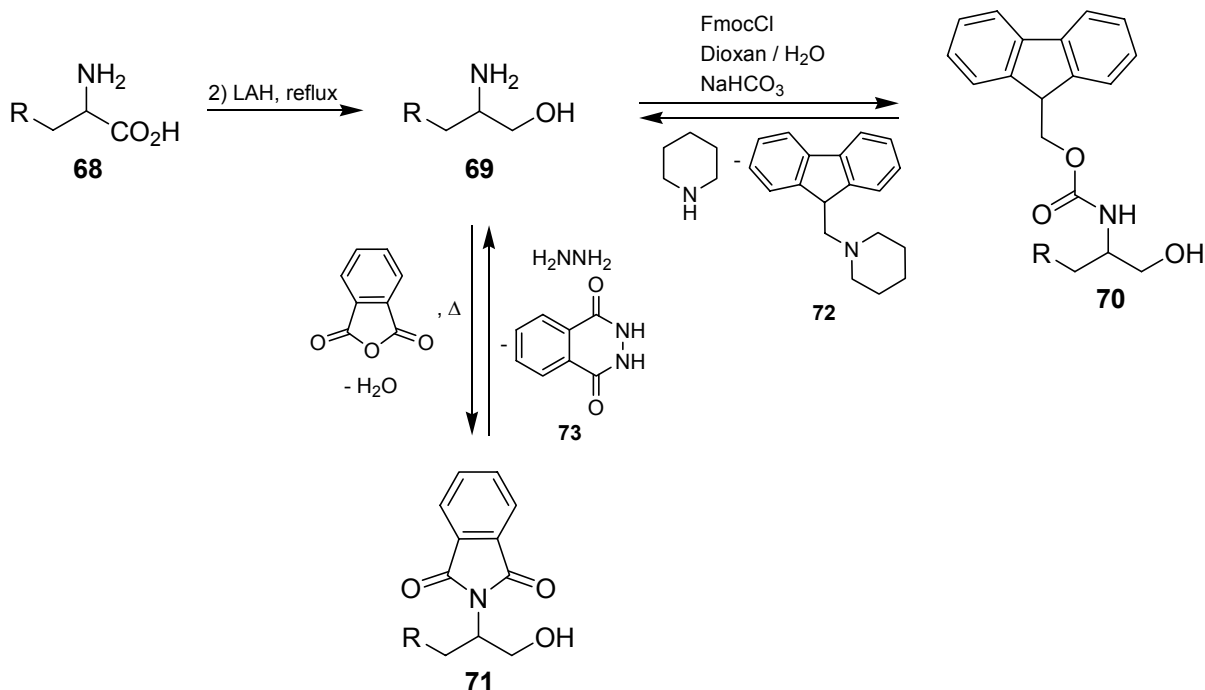
Ein häufig auftretendes Problem bei der partiellen Reduktion der Aminoester **57a** mit DIBALH und bei der Reduktion der Aminoimidazolide **57b** mit LAH ist die Überreduktion zu den β -Aminoalkoholen **58**.^[76] Zur Verdeutlichung ist in Schema 2.10 A die Reduktion von *N*-Boc-Leucinmethylester **59** gezeigt, bei der neben 85 % *N*-Boc-Leucinal **60** auch *N*-Boc-Leucinol **61** entsteht.^[77] Diese Nebenreaktion macht sich auch durch die geringen Ausbeuten der *N*-Fmoc-geschützten Aminoalkohole **62** (für R = Ph: 42 %) nach der Reduktion mit DIBALH bemerkbar (Schema 2.10 B).^[78] Noch unselektiver fällt die Reduktion des *N*-Cbz-Phenylalaninmethylesters **63** über das Imidazolid zum *N*-Cbz-Phenylalaninal **64** aus (Schema 2.10 A).^[79]



Schema 2.10: Partielle Reduktion von α -Aminosäurederivaten zu α -Aminoaldehyden.
 A) Reduktion eines Aminosäureesters mit DIBALH und eines Imidazolidins mit LAH.
 B) Reduktion mit DIBALH vs. Reduktion der Weinrebamide. C) Reagenzien.

Hierbei entstehen durch Überreduktion 23 % des *N*-Cbz-Phenylalaninols **65**. Bei der dadurch erforderlichen säulenchromatographischen Trennung der Reaktionsprodukte auf Kieselgel kann es bereits zu einer säureinduzierten Epimerisierung des gewünschten Produktes kommen.^[73,80] Die Reduktion der geschützten Weinrebamide **66** verläuft ohne Überreduktion zu den gewünschten Aldehyden **62**. Allerdings ist zuvor die relativ aufwendige Synthese dieser Verbindungen über Aminosäuretriazolyl-Aktivester ausgehend von den *N*-Fmoc-geschützten Aminosäuren **67** erforderlich (Schema 2.10 B).^[81-83]

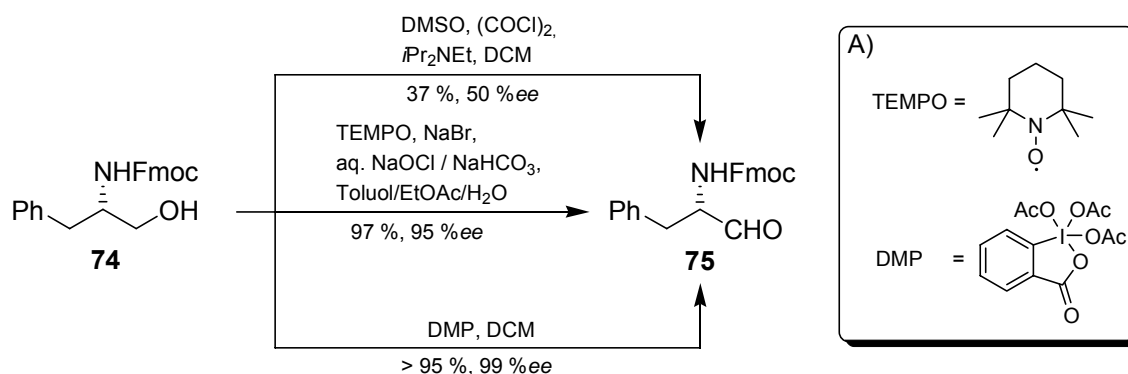
Die für partielle Oxidationsreaktionen als Edukte erforderlichen geschützten Aminoalkohole **58** (siehe Schema 2.9) können leicht über LAH-Reduktionen und die Einführung einer geeigneten Amin-Schutzgruppe epimerisierungsfrei aus den korrespondierenden Aminosäuren **68** dargestellt werden (Schema 2.11).



Schema 2.11: LAH-Reduktion von Aminosäuren und Einführung von Amin-Schutzgruppen.

In Anbetracht der γ -Hydroxyalkylierungs-Cyclisierungssequenz, bei der die Aminoaldehyde zum Einsatz kommen sollen (siehe Kapitel 2.2 und 2.3), müssen die Schutzgruppen so gewählt werden, dass sie sowohl inert gegenüber den metallorganischen Reagenzien als auch *in situ* leicht wieder abspaltbar sind. Weiterhin sollten sie das Stereozentrum möglichst konfiguratativ stabilisieren. Schutzgruppen, die diese Anforderungen im hohen Maße erfüllen, sind die Fmoc-Schutzgruppe (siehe N-Fmoc-Aminoalkohol **70**) und die Phthal-Schutzgruppe (siehe N-Phthal-Aminoalkohol **71**) (Schema 2.11).^[59,68] Die Fluorenylmethoxycarbonylgruppe (Fmoc) kann leicht an dem zu schützenden Amin über Umsetzung mit Fluorenylmethoxycarbonylchlorid (FmocCl) unter Verwendung der Hilfsbase NaHCO₃ eingeführt und mit der Base Piperidin unter Bildung des Dibenzofulven-Piperidin-Addukts **72** wieder abgespalten werden. Zur Anbindung der Phthal-Schutzgruppe wird das Amin mit Phthalsäureanhydrid versetzt und unter Wasserabspaltung erhitzt. Die Abspaltung der Schutzgruppe erfolgt hier durch Zugabe des Nukleophils Hydrazin unter Bildung von Phthalhydrazid **73**.

Unter den Methoden zur partiellen Oxidation der β -Aminoalkohole zu den α -Aminoaldehyden erwies sich die Oxidation mit Dess-Martin-Periodinan (DMP)^[84] in punkto der erzielten Enantiomerenüberschüsse gegenüber der Swern-Oxidation^[85] und der Oxidation mit 2,2,6,6-Tetramethyl-1-piperidinyloxyradikal (TEMPO)^[86] als überlegen.^[87] In Schema 2.12 sind am Beispiel der Oxidation von (*S*)-*N*-Fmoc-Phenylalaninol **74** zu (*S*)-*N*-Fmoc-Phenylalaninal **75** vergleichend die Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse der Oxidationsmethoden dargestellt.



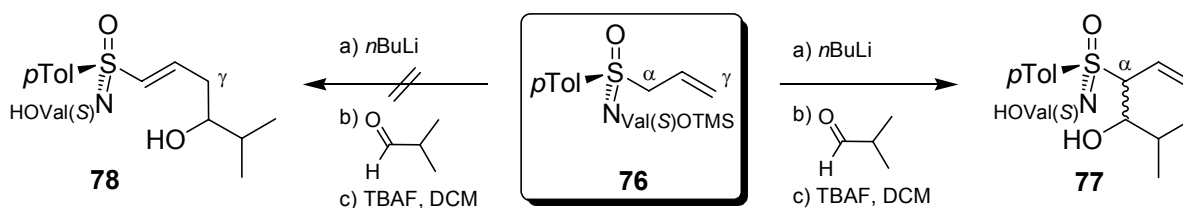
Schema 2.12: Vergleich der Oxidationsmethoden bezüglich der Ausbeute und des Enantiomerenüberschusses, A) Reagenzien.^[87]

Über die DMP-Oxidation lassen sich selbst stark racemisierungsgefährdete Aminoaldehyde wie das (*S*)-*N*-Boc-Phenylglycinal mit einem Enantiomerenüberschuss von 98 % *ee* nahezu epimerisierungsfrei darstellen.^[88]

Die erhaltenen Aminoaldehyde sind nach der Aufarbeitung rein genug, um ohne weitere Aufreinigung in folgenden γ -Hydroxyalkylierungen eingesetzt werden zu können. Daher ist die Reduktions-Oxidationssequenz der beste Weg zur Darstellung der geschützten α -Aminoaldehyde.

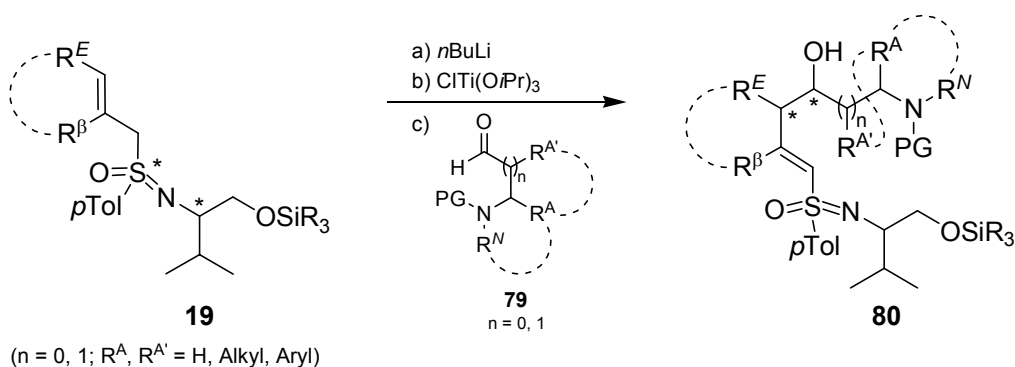
2.2 γ -Hydroxyalkylierung zu Amino-4-Hydroxyvinylsulfoximinen

Das 2-Alkenylsulfoximin **76** kann mit *n*-Butyllithium in α -Position zum Sulfoximin deprotoniert werden und anschließend mit Aldehyden im Sinne einer Hydroxyalkylierung zur Reaktion gebracht werden. In einem ersten Experiment zur asymmetrischen γ -Hydroxyalkylierung von Aldehyden unter Lithiierung des 2-Alkenylsulfoximines **76** erhielt *H. Weinberger* während seiner Dissertation allerdings erwartungsgemäß die α -Hydroxyalkylierungsprodukte **77** als Diastereomerenmischung (Schema 2.13).^[64]



Schema 2.13: Erstes Experiment von *H. Weinberger* zur asymmetrischen γ -Hydroxyalkylierung von Aldehyden.

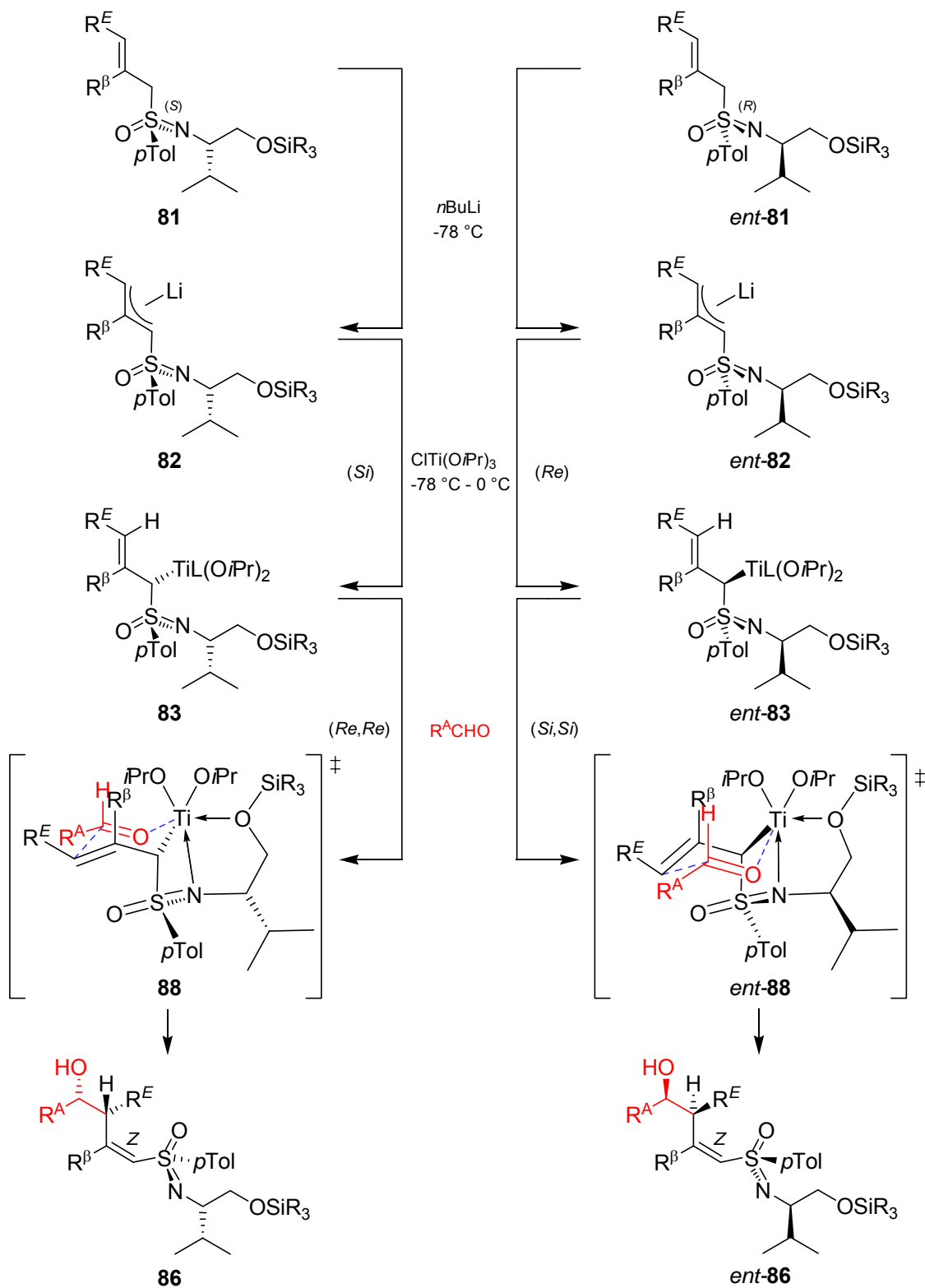
Erst nach Überführung der Organolithiumspezies mit Chlorotris(isopropoxy)titan in die entsprechende Titanverbindung wurden hohe Regioselektivitäten zugunsten der γ -Hydroxyalkylierungsprodukte **78** erreicht. Daher wurden von *T. Heinrich* auch für die Hydroxyalkylierungen der Aminoaldehyde **79** titanierte 2-Alkenylsulfoximine verwendet, wodurch er regioselektiv die γ -Hydroxyalkylierungsprodukte **80** erhalten konnte (Schema 2.14).^[59]



Schema 2.14: Regioselektive γ -Hydroxyalkylierung von Aldehyden nach M. Reggelin.

Diese Reaktionen verliefen darüber hinaus hoch diastereoselektiv ($ds \geq 97\%$).

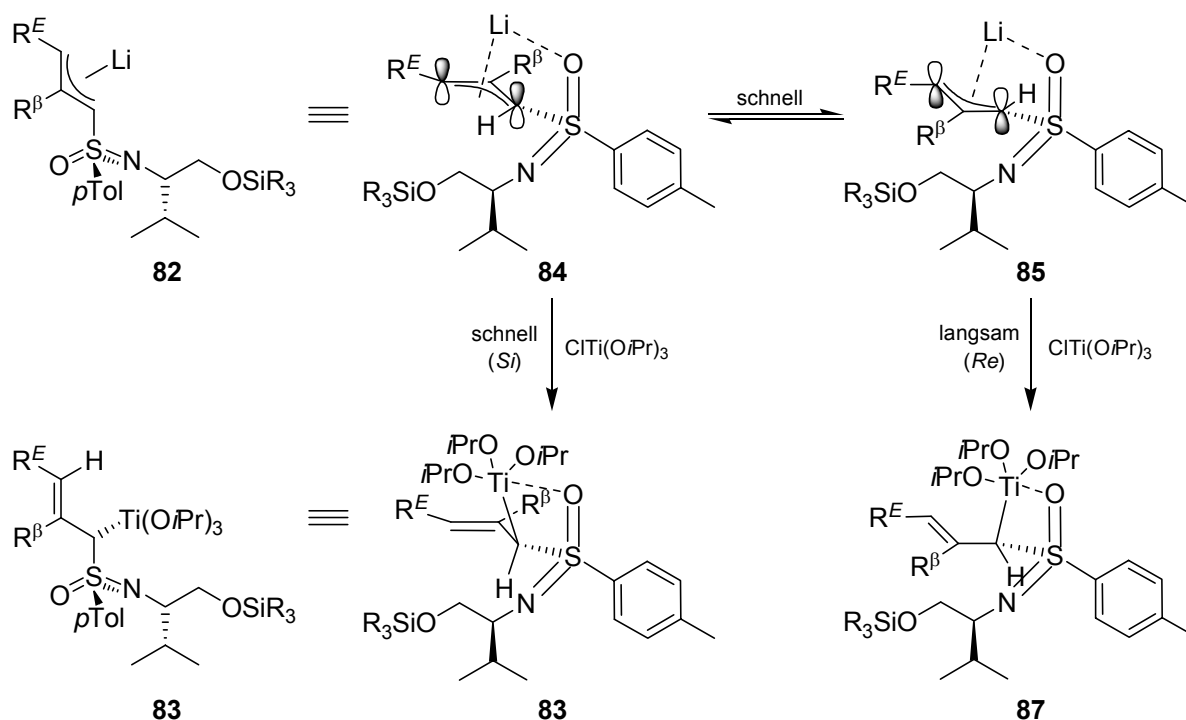
In Schema 2.15 ist beispielhaft der Mechanismus der Stereoselektion bei der Reaktion eines beliebigen Aldehyds mit dem Alkenylsulfoximin **81** bzw. *ent*-**81** dargestellt.



Schema 2.15: Mechanismus der Stereoselektion der γ -Hydroxyalkylierung von Aldehyden mit 2-Alkenylsulfoximinen.

Bei der Deprotonierung mit *n*-Butyllithium entstehen die auf der Zeitskala der nachfolgenden Titanierung konfiguratив labilen Organolithiumverbindungen **82** bzw. *ent*-**82**.^[53,60,64,89] Nach der Zugabe von Chlorotris(isopropoxy)titan erfolgt während der Transmetallierung eine dynamische kinetische Diastereomerendifferenzierung, bei der das Transmetallierungsreagenz zwischen den rasch epimerisierenden Konformeren der Organolithiumverbindungen **82** bzw. *ent*-**82** differenziert. Dabei wird aus **82** bevorzugt die Organotitanverbindung **83** und aus der *ent*-**82** bevorzugt *ent*-**83** gebildet (Schema 2.15).

In Schema 2.16 ist zur Veranschaulichung beispielhaft die Selektion zwischen den Diastereomeren der Organolithiumverbindung **82** im Detail gezeigt.



Schema 2.16: Stereoselektion bei der Titanierung mit Chlorotris(isopropoxy)titan.

Die Organolithiumspezies liegt, wie M. Reggelin durch NMR-Studien, Distanzgeometrie-Rechnungen, Moleküldynamik-Rechnungen, “conformative ensemble“-Analysen und Clusteranalysen zeigen konnte, in einem Ensemble unterschiedlicher diastereomorpher Konformere vor.^[90] Die Majorität der Konformere nimmt Konformationen an, bei der sich das freie Elektronenpaar des delokalisierten Anions durch coplanare Anordnung der Orbitale über eine negative Hyperkonjugation mit dem antibindenden Orbital der S-C-Bindung zum *para*-Tolylrest stabilisieren kann. M. Reggelin konnte allerdings auch die Konformationen **84** und **85** wahrscheinlich machen, bei denen sich das freie Elektronenpaar des delokalisierten Anions und die S=O-Bindung in einer Ebene befinden.

Die Stabilisierung dieser Konformationen erfolgt vermutlich elektrostatisch durch Verbrückung des Metallatoms.^[91] Die Titanierung findet aufgrund der Oxophilie des Titans wahrscheinlich vorzugsweise bei diesen Konformeren statt. Aus der stereoselektiven Bildung des Produktes **86** (Schema 2.15) kann man schließen, dass die Organotitanverbindung **87** nicht durchlaufen wird. Daher muss eine kinetische Selektion des Titanierungsreagenzes zwischen den Konformeren **84** und **85** erfolgen, bei der das Titanreagenz selektiv das Lithiumkation aus der Chelatange des Konformers **84** verdrängt. Diese führt dann zu der experimentell beobachteten Konfiguration der Organotitanverbindung **83** (Schema 2.16).^[90]

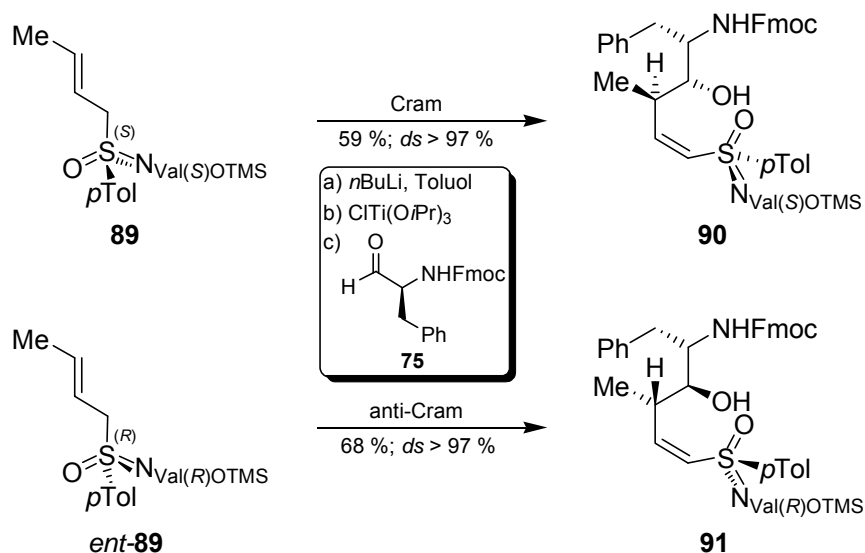
Die Topizität des Angriffs des Titanreagenz wird hierbei durch die Absolutkonfiguration des Schwefels bestimmt. Das (*S_S*)-konfigurierte lithiierte Alkenylsulfoximin **82** kodiert für einen *Si*-Seitenangriff des Chlorotris(isopropoxy)titan (Schema 2.16). Das (*R_S*)-konfigurierte lithiierte Alkenylsulfoximin *ent*-**82** wird hingegen von der *Re*-Seite angegriffen (Schema 2.15).

Falls die diastereoselektiv gebildeten α -titanierten 2-Alkenylsulfoximine **83** bzw. *ent*-**83** auf der Zeitskala der nachfolgenden Hydroxyalkylierung der Aldehyde konfiguratativ stabil sind, bleibt das Diastereomerenverhältnis für diese Reaktion erhalten (vollständigen 1,3-Chiralitätstransfer vorausgesetzt). Die Stabilität der Organotitanverbindungen **83** bzw. *ent*-**83** während der Hydroxyalkylierung konnte *S. Slavik* durch Variation der Reaktionstemperatur bestätigen. Er stellte im Temperaturbereich von -78 °C bis 0 °C keinerlei Abhängigkeit der Diastereoselektivität der Reaktionen von der Temperatur fest, was gegen konfigurativ labile Organotitanspezies spricht.^[23]

Die Stereo- und Regioselektivität der Reaktion der titanierten Alkenylsulfoximine mit Aldehyden kommt durch die Koordination des Carbonylsauerstoffs durch das Titan zustande, wodurch die Reaktionspartner der Hydroxyalkylierung vermutlich eine sesselförmige Konformation einnehmen (Schema 2.15, Zimmer-Traxler-Übergangszustände **88** bzw. *ent*-**88**). Die Topizität der Annäherung des Aldehyds auf das titanierte Sulfoximin ist dabei durch die Absolutkonfiguration des titanierten Kohlenstoffzentrums festgelegt. Die Annäherungsrichtung des titanierten Sulfoximins auf den Aldehyd wird hingegen durch die sterisch günstigere Ausrichtung des Aldehydrestes R^A in die pseudoäquatoriale Position des Zimmermann-Traxler-Übergangszustands bestimmt. Durch diese Faktoren entsteht für den Fall der (*S_S*)-konfigurierten Alkenylsulfoximine **81** eine (*Re,Re*)-Topizität der Annäherung der Reaktanden aufeinander. Die (*R_S*)-konfigurierten Alkenylsulfoximine *ent*-**81** rufen hingegen eine (*Si,Si*)-Topizität hervor.

In den Produkten der γ -Hydroxyalkylierung **86** bzw. *ent*-**86** werden Doppelbindungen mit Z-Geometrie beobachtet, was darauf schließen lässt, dass sich die Sulfoximino-Gruppe in den Übergangszuständen **88** bzw. *ent*-**88** in der pseudoaxialen Position befindet (Schema 2.15).^[53] Demnach wird die Stereoselektivität der Hydroxyalkylierung durch einen 1,3-Chiralitätstransfer von dem titanierten Kohlenstoffzentrum auf die neu gebildeten stereogenen Zentren hervorgerufen, wobei die titanierten Sulfoximine **83** bzw. *ent*-**83** als asymmetrische Allylüberträger fungieren.

Die stereochemischen Präferenzen chiraler Aldehyde (Cram-Selektivität) werden bei diesen reagenzkontrollierten Reaktionen vollständig überkompensiert. So konnte T. Heinrich durch die Reaktion von (S)-Phenylalaninal **75** mit (*S*_S)-Crotylsulfoximin **89** das Cram-Hydroxyalkylierungsprodukt **90** in sehr guter Diastereoselektivität erhalten (Schema 2.17).^[59]



Schema 2.17: Überkompensation der Cram-Selektivität durch Reagenzkontrolle.

Bei der Reaktion des Aldehyds **75** mit (*R*_S)-Crotylsulfoximin *ent*-**89** sollte man aufgrund der gegengesätzlichen Präferenzen von Aldehyd und Reagenz eine verringerte Diastereoselektivität erwarten. Aber auch hier wurde das vom Reagenz bevorzugte anti-Cram-Hydroxyalkylierungsprodukt **91** in der gleichen guten Diastereoselektivität und in sogar noch leicht erhöhter Ausbeute erhalten.

Auch durch Reaktionen von Aminoaldehyden mit cyclischen 2-Alkenylsulfoximinen konnten bereits eine ganze Reihe cyclischer 4-Hydroxyvinylsulfoximine synthetisiert werden. In Abbildung 2.2 sind die durch diese Reaktionen bisher dargestellten 4-Hydroxyvinylsulfoximine **92** - **99** zusammengefasst.

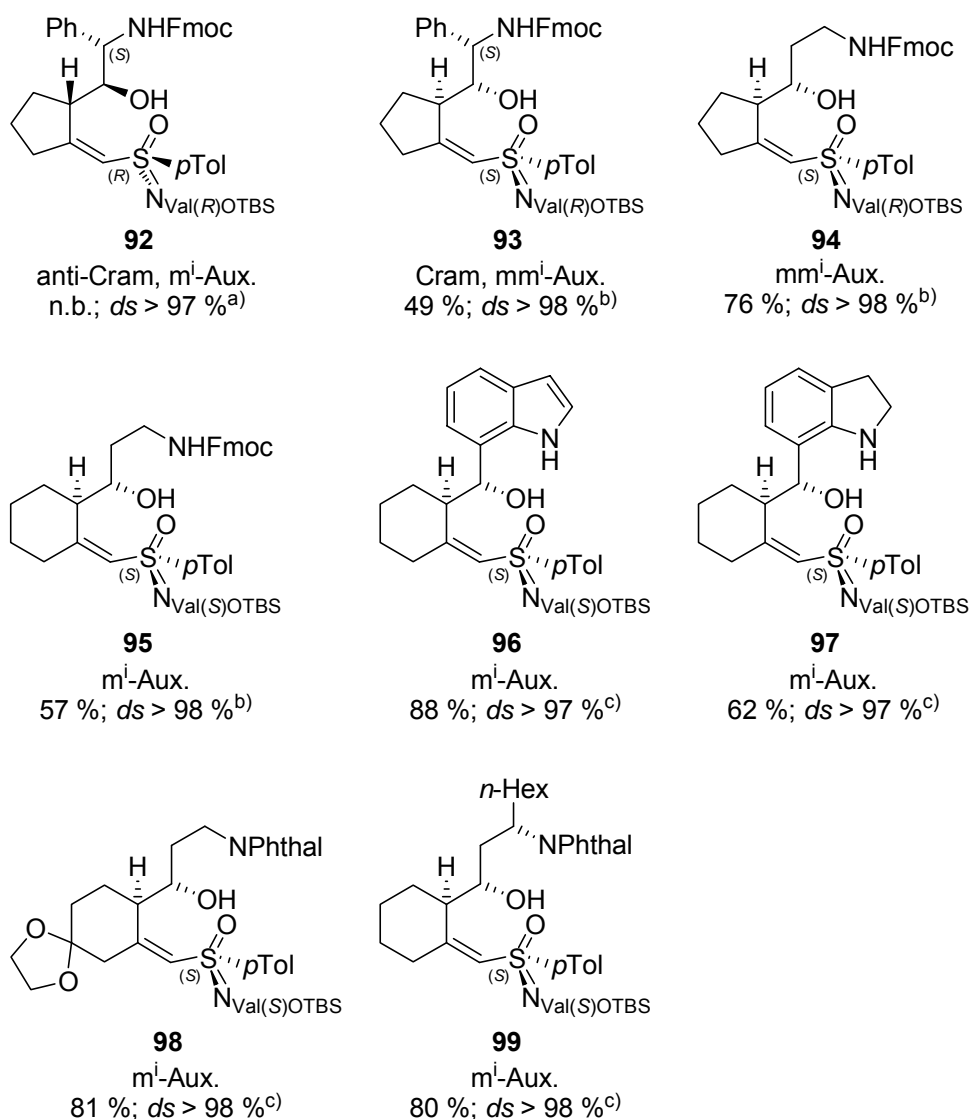


Abbildung 2.2: Durch Reaktionen cyclischer 2-Alkenylsulfoximine mit Aminoaldehyden synthetisierte 4-Hydroxyvinylsulfoximine. mⁱ: intramolecular matched, mmⁱ: intramolecular mismatched; a)^[59]; b)^[61]; c)^[68].

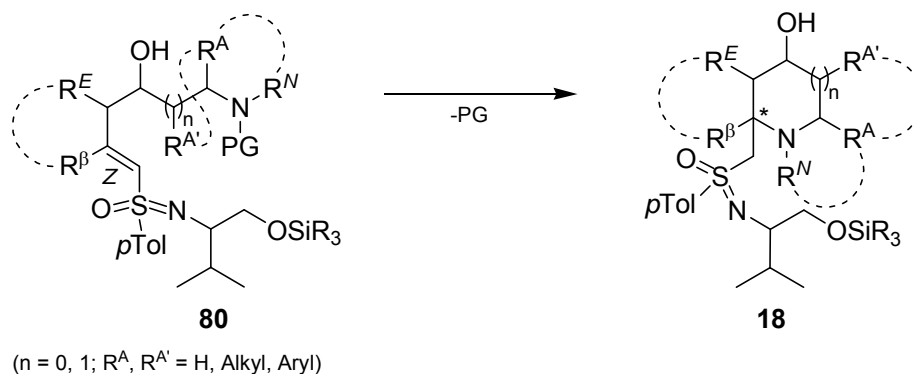
Auch hier werden die stereochemischen Präferenzen chiraler Aldehyde vollständig von dem Sulfoximinauxiliar kompensiert (siehe anti-Cramprodukt **92**). Im Gegensatz zu den Erfahrungen die man bei den Hydroxyalkylierungen von geschützten Hydroxyaldehyden gemacht hatte, ist im Fall der Hydroxyalkylierungen der Aminoaldehyde die Diastereoselektivität der Reaktion auch vollkommen unabhängig von der Absolutkonfiguration in der Seitenkette des Auxiliars. So konnten bei den Reaktionsprodukten **93** und **94**, welche mit Sulfoximinauxiliaren dargestellt wurden, die über eine unterschiedliche Absolutkonfiguration am Schwefelstereozentrum und in der Seitenkette verfügen (intramolecular mismatched: mmⁱ), gleich hohe Diastereoselektivitäten erzielt

werden wie im Fall der gleichen Absolutkonfigurationen (intramolecular matched: mⁱ). Weiterhin toleriert das Auxiliar auch eine große strukturelle Breite bezüglich der Aminoaldehyde. Sowohl offenkettige als auch cyclische β -Aminoaldehyde konnten unter ausgezeichneter Diastereoselektion umgesetzt werden (siehe **94**, **95**, **96**, **97**, **99**). Parallel zu dieser Arbeit konnte P. Böhle durch die Synthese des Ketal-geschützten Keto-Hydroxyvinylsulfoximins **98** bereits einen ersten Erfolg bei der Synthese von funktionalisierten 4-Hydroxyvinylsulfoximininen erlangen.^[53,67]

Vergleicht man die aufgrund der NMR-spektroskopischen Analysen der Rohprodukte erwarteten Ausbeuten der 4-Hydroxyvinylsulfoximine **80** (Schema 2.14) mit den nach der flashchromatographischen Trennung der Reaktionsprodukte erhaltenen Ausbeuten, so stellt man häufig fest, dass die flashchromatographische Isolierung mit einem signifikanten Ausbeuteverlust verbunden ist. Daher werden die 4-Hydroxyvinylsulfoximine **80** oft ohne Aufreinigung in Cyclisierungsreaktionen direkt zu den Aza(oligo)cyclen umgesetzt, was im folgenden Kapitel besprochen wird.^[59,61]

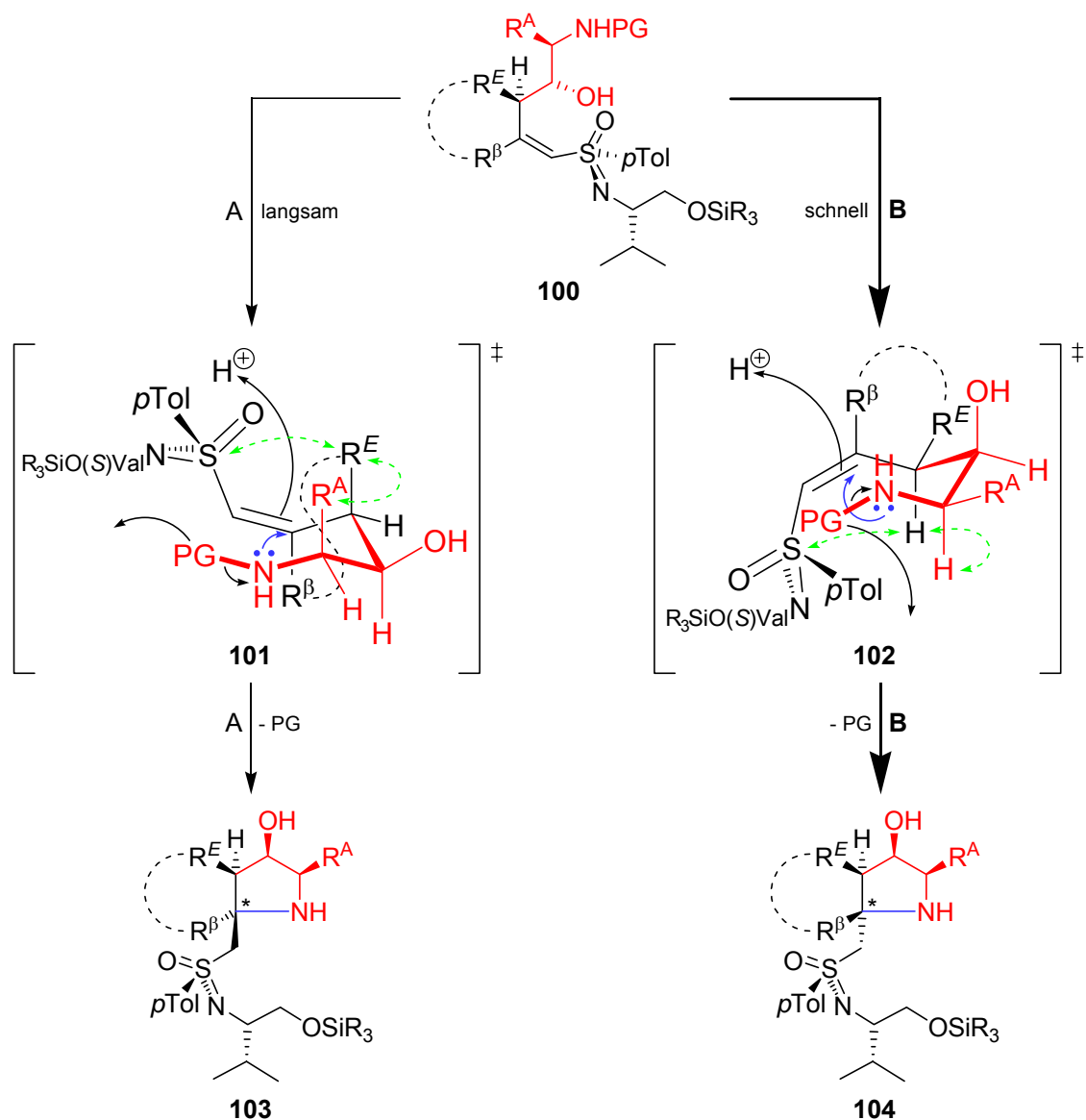
2.3 Cyclisierung der Amino-4-Hydroxyvinylsulfoximine zu Aza(oligo)cyclen

Das Sulfoximinauxiliar übt auf die Doppelbindung der Amino-4-Hydroxyvinylsulfoximine **80** einen elektronenziehenden Effekt aus. Daher können diese Doppelbindungen ähnlich den α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen in Michael-artigen Reaktionen von einem Nukleophil am β -Kohlenstoff angegriffen werden. Wird das Nukleophil durch Entschützung der Aminfunktion intramolekular erzeugt, erfolgen Cyclisierungen zu den Azacyclen **18** (Schema 2.18).^[67,92]



Schema 2.18: Allgemeine Darstellung der Cyclisierung der 4-Hydroxyvinylsulfoximine nach M. Reggelin.

Auch diese Reaktionen verlaufen diastereoselektiv. Die höchste Diastereoselektivität beobachtet man, wenn der Rest $R^E \neq H$ ist. Am Beispiel der Cyclisierung der Amino-4-Hydroxyvinylsulfoximine **100** (Schema 2.19) lässt sich dieses Phänomen über die sterischen Wechselwirkungen innerhalb zweier miteinander konkurrierender Übergangszustände **101** und **102** erklären, aus denen heraus durch einen Angriff des freien Stickstoffelektronenpaares (blau) unter gleichzeitiger Entschützung die Cyclisierung stattfindet. Dabei wird ein neues stereogenes Zentrum gebildet (Schema 2.19; siehe Sternmarkierte Kohlenstoffzentren der Produkte **103**, **104**). Auf dem Reaktionspfad **A** kommt es bei einem Rest $R^E \neq H$ in der pseudoaxialen Position des Übergangszustandes **101** sowohl zu einer 1,5-Repulsion als auch zu einer Allylspannung (grün gestrichelte Doppelpfeile), die auf dem Reaktionspfad **B** durch ein “Umklappen” in eine pseudoäquatoriale Position vermieden werden. Daher wird der Reaktionspfad **B** gegenüber dem Pfad **A** kinetisch bevorzugt durchlaufen.

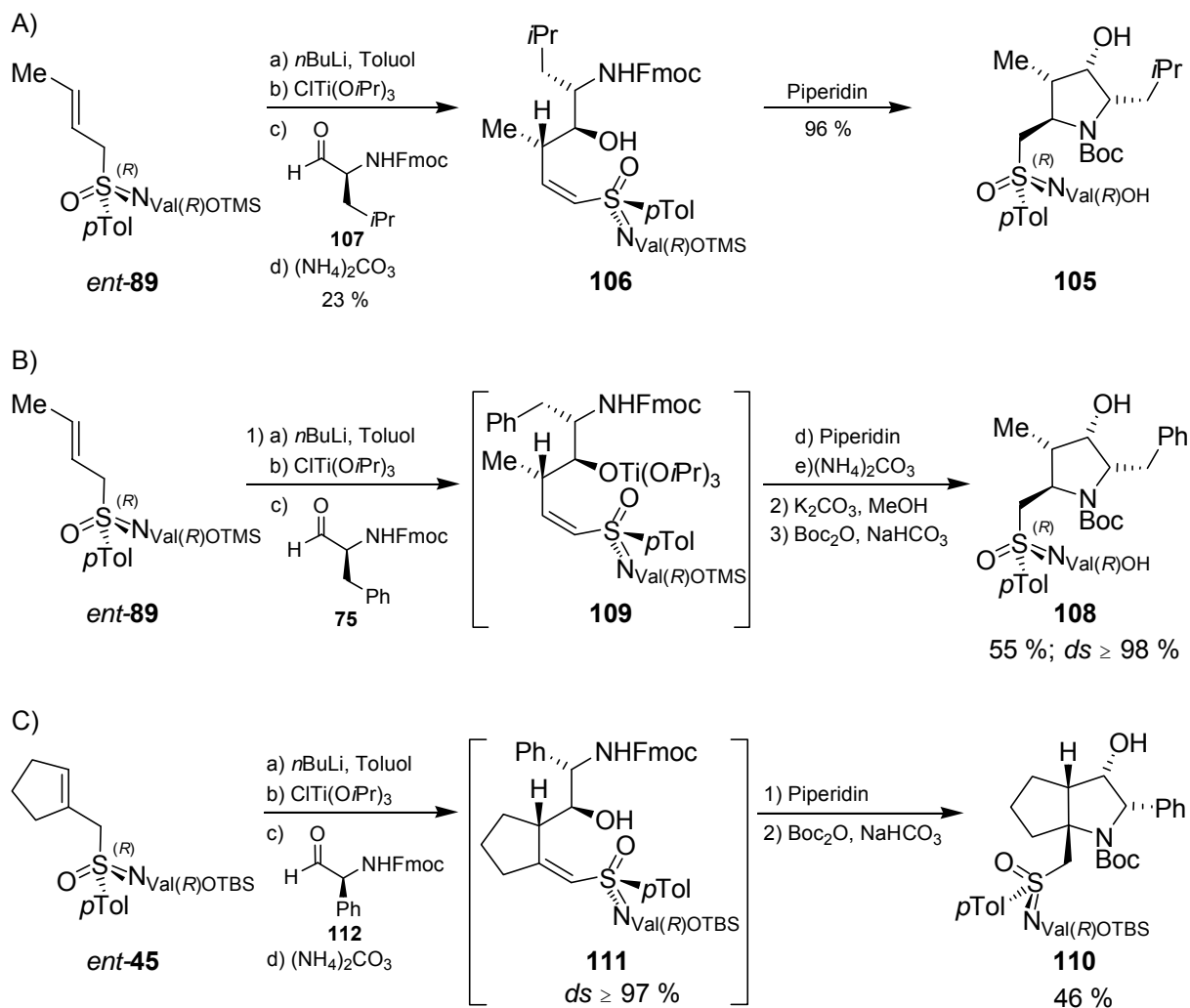


Schema 2.19: Stereoselektion bei der Cyclisierung von Amino-Vinylsulfoximinen nach M. Reggelin.

In Schema 2.19 ist der sterisch extremste Fall bezüglich des Energieunterschiedes der Übergangszustände abgebildet, der zustande kommt, wenn das Schwefelstereozentrum (hier (*S*)) und das Stereozentrum des ehemaligen Aldehyds (hier (*R*)) unterschiedliche Absolutkonfigurationen aufweisen. Bei einer gleichsinnigen Absolutkonfiguration entfällt die 1,5-Ringrepulsion für den Übergangszustand **101** auf dem Reaktionspfad **A**, aber auch hier reicht die Stereoinduktion des Auxiliars, die über die Allylspannung induziert wird, für eine sehr gute Diastereoselektion der Übergangszustände ($ds \geq 96\%$) zugunsten des Übergangszustandes **102** aus. Für den Fall cyclischer Amino-4-Hydroxyvinylsulfoximine muss zusätzlich noch die Ringspannung des bereits bestehenden Cyclus für eine

vergleichende energetische Betrachtung sowohl der Übergangszustände, als auch der Produkte mit einbezogen werden. Auch hier ergibt sich aufgrund der syn-Stellung der Reste R^B und R^E über den Reaktionspfad **B** eine geringere Ringspannung sowohl im Übergangszustand **102** als auch im Cyclisierungsprodukt **104** gegenüber der anti-Verknüpfung über den Pfad **A**. Anders verhält es sich für den Fall $R^E = H$. Hier sind die beiden Übergangszustände energetisch deutlich ähnlicher und werden daher beide im vergleichbarem Maß durchlaufen, was zu einer deutlichen Verringerung der Diastereoselektivität führt.^[67]

Die Abspaltung der Schutzgruppen (PG = Fmoc oder Phthaloyl; siehe hierzu auch Schema 2.11, S. 26) kann sowohl aus den Amino-4-Hydroxyvinylsulfoximinen **80** (Schema 2.18) als auch in einem “one pot“-Verfahren *in situ* aus den Oxytitanintermediaten erfolgen. Erste Untersuchungen zur Cyclisierung der Amino-4-Hydroxyvinylsulfoximine **80** und der Oxytitanintermediate stammen ebenfalls von *T. Heinrich*.^[59,92] Ausgehend von Fmoc-geschützten Aminoaldehyden gelang ihm die Synthese einer ganzen Reihe mono- und bicyclischer Azacyclen, unter anderem auch die Synthese des Azacyclus **105** nach vorheriger Isolierung des Amino-4-Hydroxyvinylsulfoximins **106** (Schema 2.20 A) und die Synthese des Azacyclus **108** nach dem “one pot“-Verfahren (Schema 2.20 B). Eine weitere Möglichkeit, die *T. Heinrich* auch für die Synthese des ersten Azabicyclus **110** wählte, beinhaltet eine Kombination der beiden vorangegangenen Reaktionsführungen. Dabei arbeitet man nach der Hydroxyalkylierung mit Ammoniumcarbonat auf, ohne das Amino-4-Hydroxyvinylsulfoximin **111** zu isolieren (Schema 2.20 C).



Schema 2.20: Verschiedene Reaktionsführungsmöglichkeiten zur Synthese von Azacyclen.

Neben der Möglichkeit einer Bestimmung des Diastereomerenüberschusses der Hydroxyalkylierung bietet diese Methode auch praktische Vorteile. Für die Cyclisierung der Fmoc-geschützten Amino-4-Hydroxyvinylsulfoximine wird Piperidin im Überschuss zugesetzt. Das überschüssige Piperidin bildet mit den bei der Ammoniumcarbonat-Spaltung der Oxytitanintermediate entstehenden Titanspezies oft einen schlecht abtrennbaren gelartigen Niederschlag. Dieses kann durch eine Aufarbeitung vor der Cyclisierung vermieden werden. Ein weiterer Nachteil, der sich bei Verwendung der Fmoc-Schutzgruppe ergibt, ist der bei der Cyclisierung mit Piperidin unter Abspaltung der Schutzgruppe entstehende voluminöse Dibenzofulven-Piperidinaddukt-Niederschlag **72** (siehe auch Schema 2.11, S. 26), da gerade bei kleinen Ansätzen durch die Abtrennung über eine Umkristallisation in Methanol oft Substanzverluste auftreten.^[23]

Daher wurde von *R. Unckell*^[93] und *M. Stahl*^[94] die Einsetzbarkeit der Phthaloyl-Gruppe für das “one pot“-Verfahren untersucht. Es stellte sich heraus, dass das bei der Cyclisierung mit Hydrazin anfallende Phthalhydrazid **73** (siehe auch Schema 2.11) die bei der nachfolgenden Spaltung der Oxytitanintermediate mit Ammoniumcarbonat entstehenden Titanspezies komplexiert und als gut filtrierbarer Niederschlag ausfällt. Die Ausbeuten an Azabicyclen im Vergleich zu den “one pot“-Reaktionssequenzen unter Verwendung der Fmoc-Gruppe fielen allerdings in den Synthesen uneinheitlich aus. Während durch die Verwendung der Phthaloyl-Gruppe im Falle des Aza[4.4.0]bicyclodecans **113** eine Erhöhung der Ausbeute erreicht werden konnte, reduzierte sich die Ausbeute des Aza[3.3.0]bicyclooctans **114** drastisch (Abbildung 2.3).

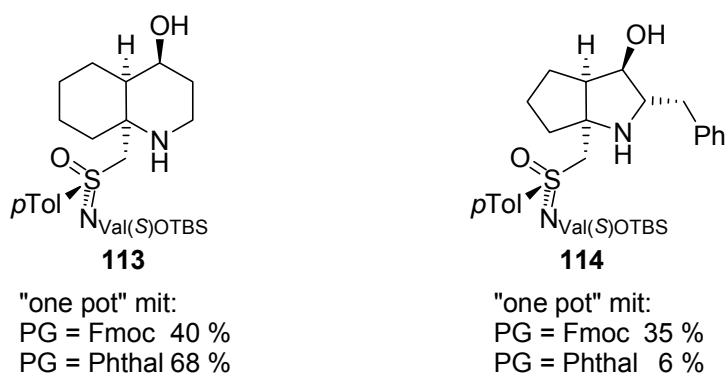


Abbildung 2.3: Ausbeutevergleich bei Verwendung von Fmoc- vs. Phthaloyl-Gruppe im “one pot“-Verfahren.

Daher ist trotz der vereinfachten Aufarbeitung von Fall zu Fall zu überprüfen, welche der beiden Schutzgruppen das Optimum für die jeweilige Reaktionssequenz darstellt.

In der Folge wurden durch *B. Junker* zahlreiche Azabicyclen (**115** - **122**) mit variierenden Ringgrößen, Absolutkonfigurationen und Substituenten synthetisiert, wobei die “Westseite“ der Azabicyclen unfunktionalisiert blieb (Abbildung 2.4). Bei allen Reaktionen konnte er ausgezeichnete Diastereoselektivitäten ($ds \geq 98\%$) unabhängig sowohl von der Natur des eingesetzten Aldehyds als auch von der Relativkonfiguration im chiralen Auxiliar feststellen. Wie bei der Hydroxyalkylierung wird auch bei der Cyclisierung die Stereochemie der Reaktion offensichtlich ausschließlich von der Absolutkonfiguration des Schwefelstereozentrums gesteuert.^[61]

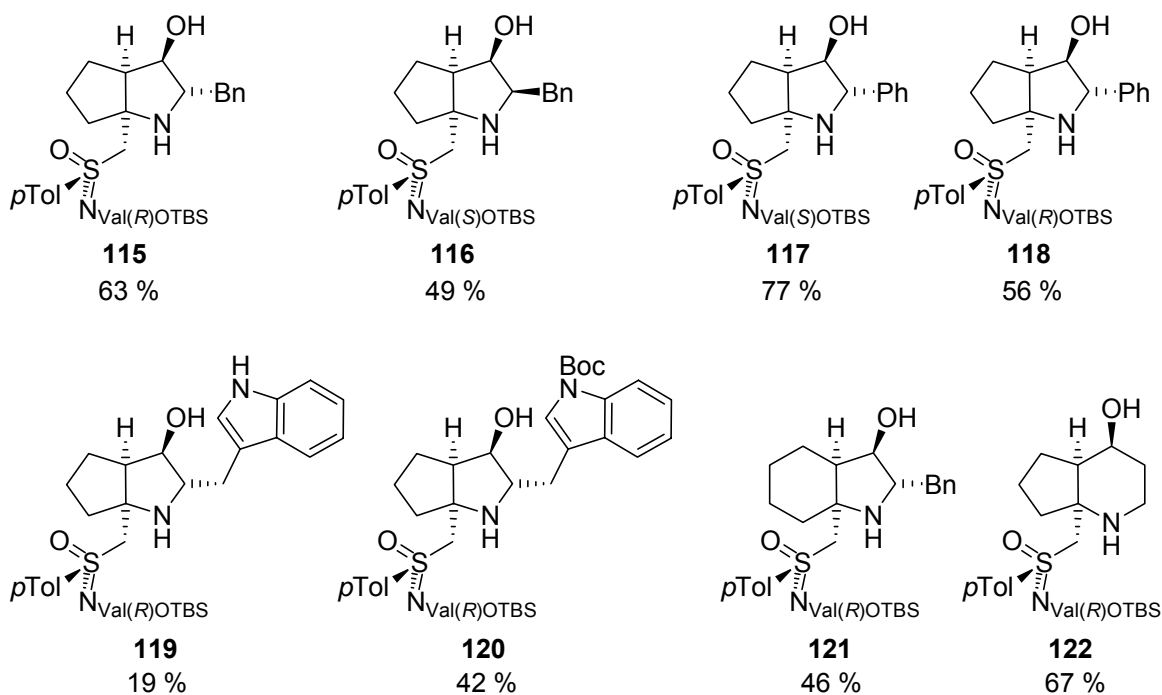


Abbildung 2.4: “Westseiten“-unfunktionalisierte Azabicyclen; Ausbeuten ausgehend von den 2-Alkenylsulfoximinien.

Erst parallel zu dieser Arbeit gelang es *P. Bühle* die ersten “Westseiten“-funktionalisierten Aza[4.4.0]bicyclodecane^[95] darzustellen. Für alle Synthesen wendete er das “one pot“-Verfahren an und konnte ausgehend von den 2-Alkenylsulfoximinien **48a** bzw. **48b** (siehe Schema 2.8) die Ketal-funktionalisierten Azabicyclen **123** bzw. **124** und ausgehend vom 2-Alkenylsulfoximin **50** (siehe Schema 2.8) den Diaza-funktionalisierten Bicyclus **125** synthetisieren (Abbildung 2.5).

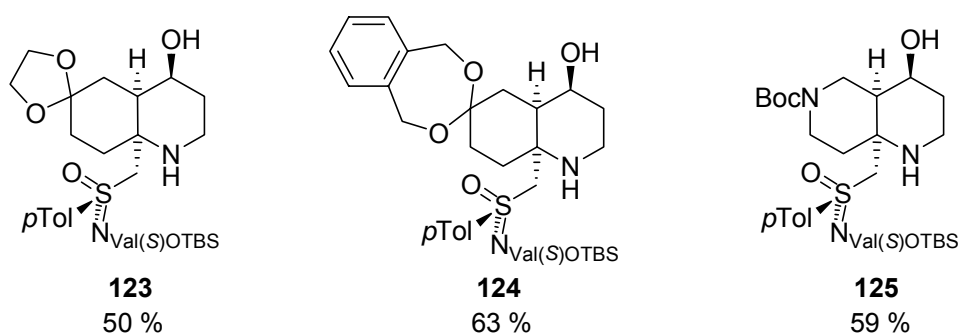


Abbildung 2.5: “Westseiten“-funktionalisierte Azabicyclo[4.4.0]decane; Ausbeuten ausgehend von den 2-Alkenylsulfoximinien.

Bisher wurden detailliert nur die Azacyclen betrachtet, die dargestellt werden können, wenn offenkettige bzw. cyclische 2-Alkenylsulfoximine **19** mit offenkettigen Aminoaldehyden zur Reaktion gebracht werden. Ein deutlich größerer Strukturraum ergibt sich durch den Einsatz cyclischer Aminoaldehyde **126**.^[67] Die unterschiedlichen Strukturtypen ergeben sich durch die An- bzw. Abwesenheit der Ringsysteme **I**, **III** und **IV**. Bei einer binären Codierung der Ringe um den immer vorhandenen Ring **II** ergeben sich somit $2^3 = 8$ Strukturtypen (Tabelle 2.1).

Tabelle 2.1: Binäre Kodierung der Strukturtypen von Aza(oligo)cyclen.

Strukturtyp	Ring I	Ring III	Ring IV
000	0 ^[a]	0	0
001	0	0	1
010	0	1	0
011	0	1	1
100	1	0	0
101	1	0	1
110	1	1	0
111	1	1	1

^[a]0: Ring abwesend, 1: Ring anwesend.

Die Struktur motive 000 und 100 wurden im Vorangegangenen bereits besprochen (siehe Schema 2.20, Abbildung 2.4). Inzwischen wurde von allen weiteren Struktur motiven mindestens eine Modellverbindung dargestellt (Abbildung 2.6).^[23,59,61,68]

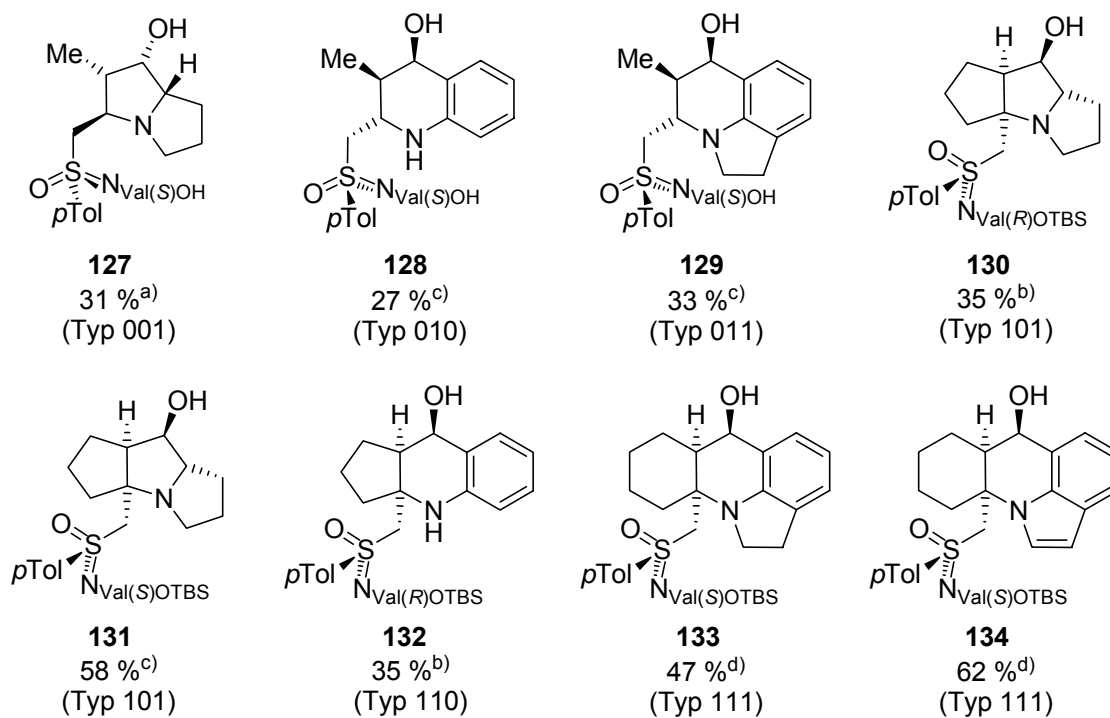
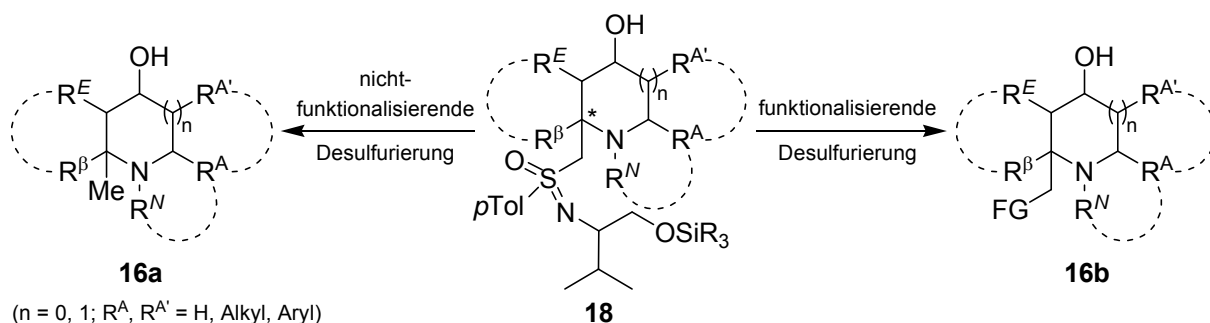


Abbildung 2.6: Bisher synthetisierte Aza(oligo)cyclen der Strukturtypen 001, 010, 011, 101, 110, 111. a)^[59]; b)^[61]; c)^[23]; d)^[68]; Ausbeuten ausgehend von den 2-Alkenylsulfonoximin.

2.4 Entfernung des Auxiliars

Ein essentielles Kriterium für die breite Anwendbarkeit einer Auxiliar-gestützten Synthese ist die Möglichkeit, dieses ohne nachteilige Folgen für die Zielverbindungen entfernen zu können. Dabei ist es wichtig, dass sowohl die konstitutionelle als auch die konfigurative Integrität des freizusetzenden Molekülteils erhalten bleibt und eine Vorstufe des Auxiliars wieder zurück gewonnen werden kann. Im Fall der Sulfoximinauxiliar-gebundenen Aza(oligo)cyclen **18** kann man zwischen einer nicht-funktionalisierenden und einer funktionalisierenden Entfernung des Auxiliars unterscheiden (Schema 2.21).

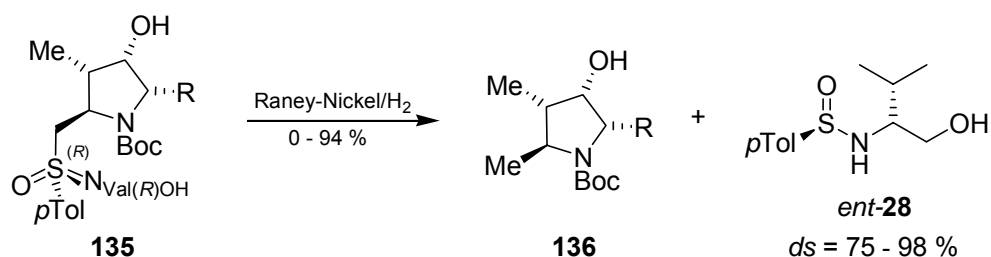


Schema 2.21: Nicht-funktionalisierende vs. funktionalisierende Entfernung des Sulfoximin-auxiliars.

Eine *nicht-funktionalisierende* Entfernung des Auxiliars führt zur Umwandlung der zum Schwefel α -ständigen Methylengruppe in eine Methylgruppe (siehe **16a**), die einer weiteren Funktionalisierung unzugänglich ist. Für diese Reaktion stehen grundsätzlich drei Verfahren zur Verfügung:

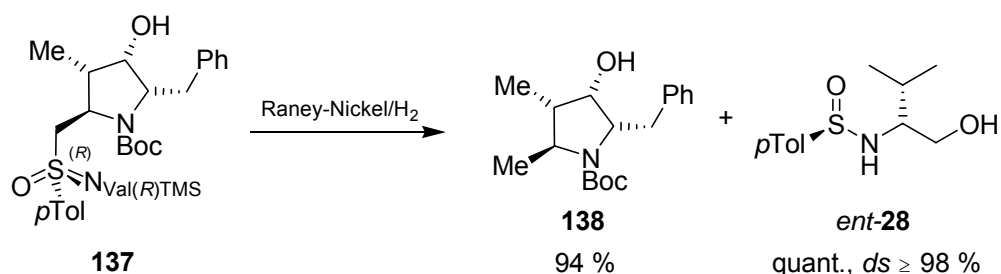
1. Die reduktive Desulfurierung mit Wasserstoff an Raney-Nickel.

T. Heinrich konnte zeigen, dass die Entfernung des Auxiliars von den Sulfoximin-gebundenen Azacyclen **135** unter Freisetzung der Pyrrolidine **136** zwar grundsätzlich möglich ist, musste aber auch feststellen, dass seine Experimente unter einer mangelnden Reproduzierbarkeit und Allgemeingültigkeit litten (Schema 2.22). So konnte er mit verschiedenen Azacyclen **135** unabhängig von der Raney-Nickel-Zubereitung Ausbeuten an den freien Pyrrolidinen **136** von 0 % bis hin zu 94 % erzielen. Die Diastereoselektivitäten der Reaktionen bezüglich des als Abgangsgruppe freigesetzten Sulfinamids *ent*-**28** erwiesen sich mit $ds = 75\%$ bis 98% ebenfalls als uneinheitlich.



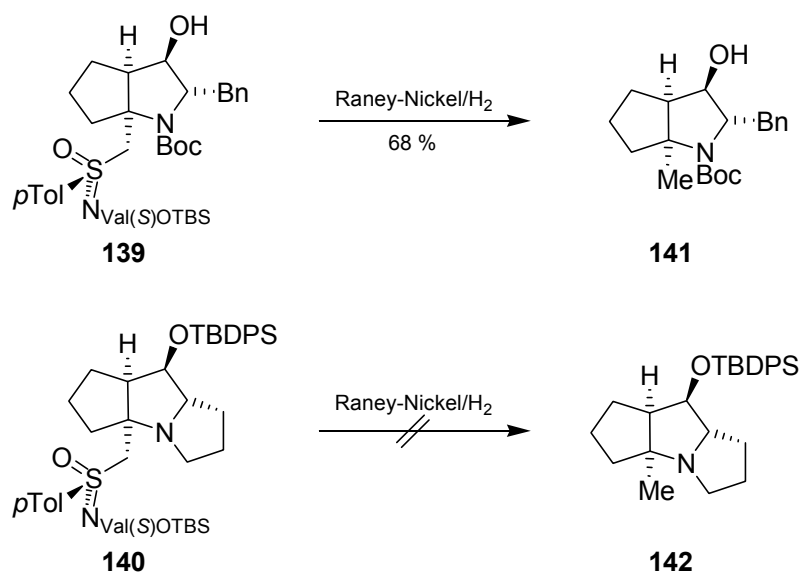
Schema 2.22: Uneinheitliche Ergebnisse bei der Desulfurierung mit Raney-Nickel.

Mehr noch, ließen sich einzelne Experimente nicht reproduzieren. So auch die Desulfurierung des Azacyclus **137**, die nur in einem einzigen Experiment mit einer Ausbeute an desulfuriertem Pyrrolidin **138** von 94 % gelang und bei der das Sulfonamid *ent*-**28** diastereomerenrein isoliert werden konnte (Schema 2.23).^[59]



Schema 2.23: Geglückte Desulfurierung des Azacyclus **137**.

Ähnliche Beobachtungen machte auch B. Junker während seiner Dissertation bei Desulfurierungsversuchen des Azabicyclus **139** und des Azatricyclus **140** mit Wasserstoff an Raney-Nickel. Während er den desulfurierten Azabicyclus **141** mit einer guten Ausbeute von 68 % erhalten konnte, erwies sich der desulfurierte Tricyclus **142** über diese Methode als unzugänglich (Schema 2.24).^[61]

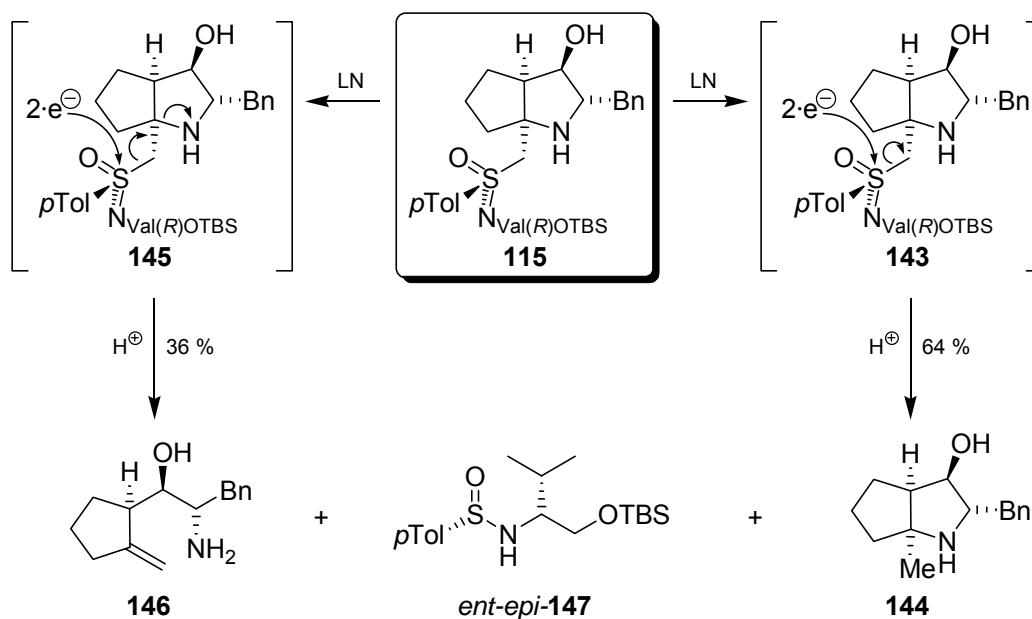


Schema 2.24: Desulfurierungsversuche der Azacyclen **139** und **140** mit Raney-Nickel.

Es wird angenommen, dass die mangelnde Reproduzierbarkeit der Experimente und die uneinheitlich ausfallenden Ergebnisse von der Adsorption der polaren Produkte an den Nickelschwämmen herrühren. Daher stellte man die Experimente zur Desulfurierung an Nickelschwämmen ein und suchte nach alternativen Methoden.

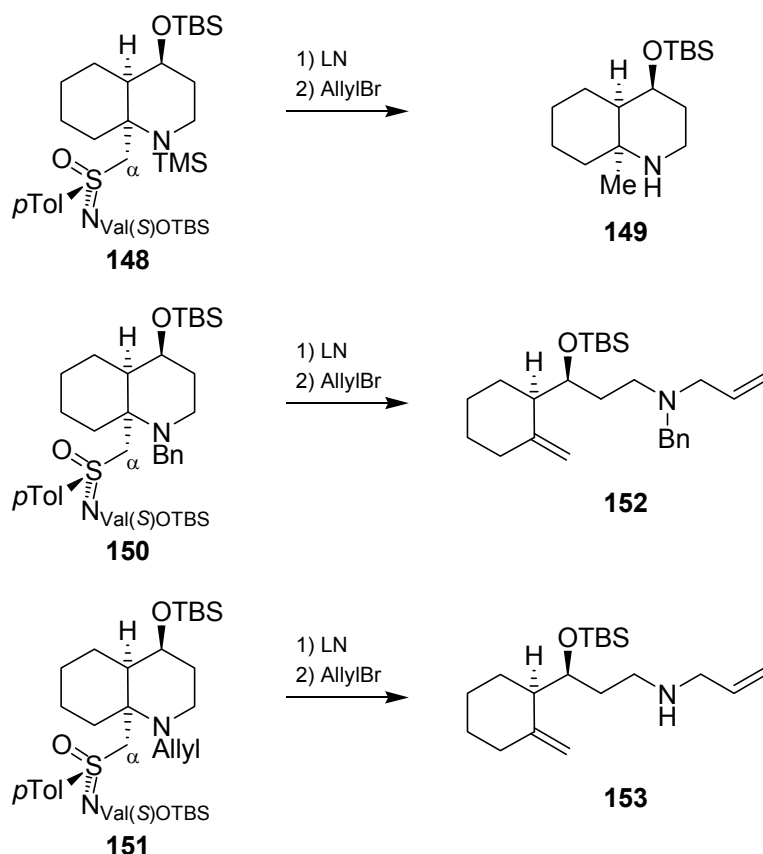
2. Die reduktive Desulfurierung mit Lithiumnaphthalenid.

Bei der Desulfurierung mit Lithiumnaphthalenid (LN)^[96] fungiert das Reagenz als Ein-Elektron-Überträger (SET-Reagenz). Durch eine doppelte Ein-Elektron-Übertragung (SET) in das antibindende σ^* -Orbital wird die C-S-Bindung zu dem Substituenten geschwächt, der als stärkste Lewisäure wirkt. Durch den Elektronenzug des Stickstoffs innerhalb der Azacyclen führt dies zu einer Abspaltung des Auxiliars. *B. Junker* konnte das am Beispiel der Desulfurierung des Azabicyclus **115** zeigen. Neben dem Azabicyclus **144** entstand über eine β -Eliminierung aber auch das ringgeöffnete Olefin **146** (Schema 2.25).^[61]



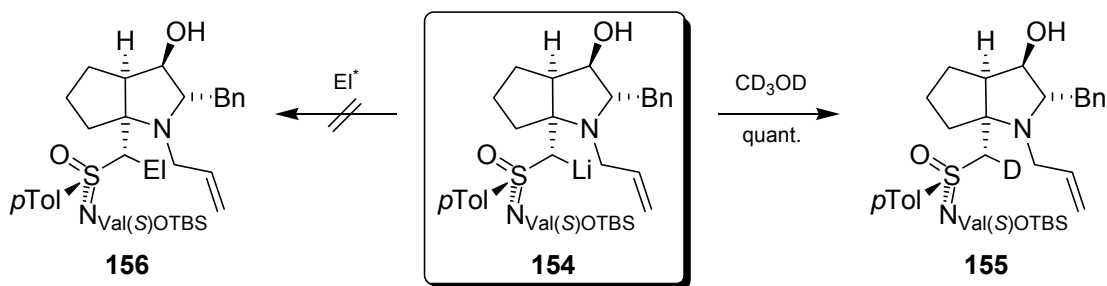
Schema 2.25: Mechanismus der Desulfurierung mit Lithiumnaphthalenid.

Er stellte fest, dass das bei den Reaktionen entstehende Sulfinamid *ent-epi-147* unter vollständiger Retention der Konfiguration gebildet wird. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass nur im Fall des *N*-ungeschützten und TMS-geschützten Azabicyclus **115** bzw. **148** (Schema 2.26) eine Desulfurierung zu den Azabicyclen **144** bzw. **149** stattfindet. Wurden für die Desulfurierung mit Lithiumnaphthalenid die benzylierten bzw. allylierten Azabicyclen **150** bzw. **151** eingesetzt, erhielt man ausschließlich die ringgeöffneten Olefine **152** bzw. **153** (Schema 2.26). Auffällig ist weiterhin, dass in keinem der Fälle ein nach der Desulfurierung zugegebenes Elektrophil, wie zum Beispiel Allylbromid, mit den intermediär gebildeten Organolithiumspezies an der ehemaligen α -Position abreagierte, was wahrscheinlich auf die sterisch besonders abgeschirmte Neopentylposition zurückzuführen ist (Schema 2.26).^[61]



Schema 2.26: Einfluss von Aminschutzgruppen auf die Desulfurierung mit Lithiumnaphthalenid.

Die sterische Abschirmung dieser Position wurde später auch von *S. Slavik* durch Funktionalisierungsexperimente am lithiierten Sulfoximin-gebundenen Azabicyclus **154** bestätigt. Einzig das kleinste aller Elektrophile, das Deuteron konnte von dem Anion **154** angegriffen werden. Mit allen anderen untersuchten Elektrophilen erfolgte keine Reaktion (Schema 2.27).^[97]

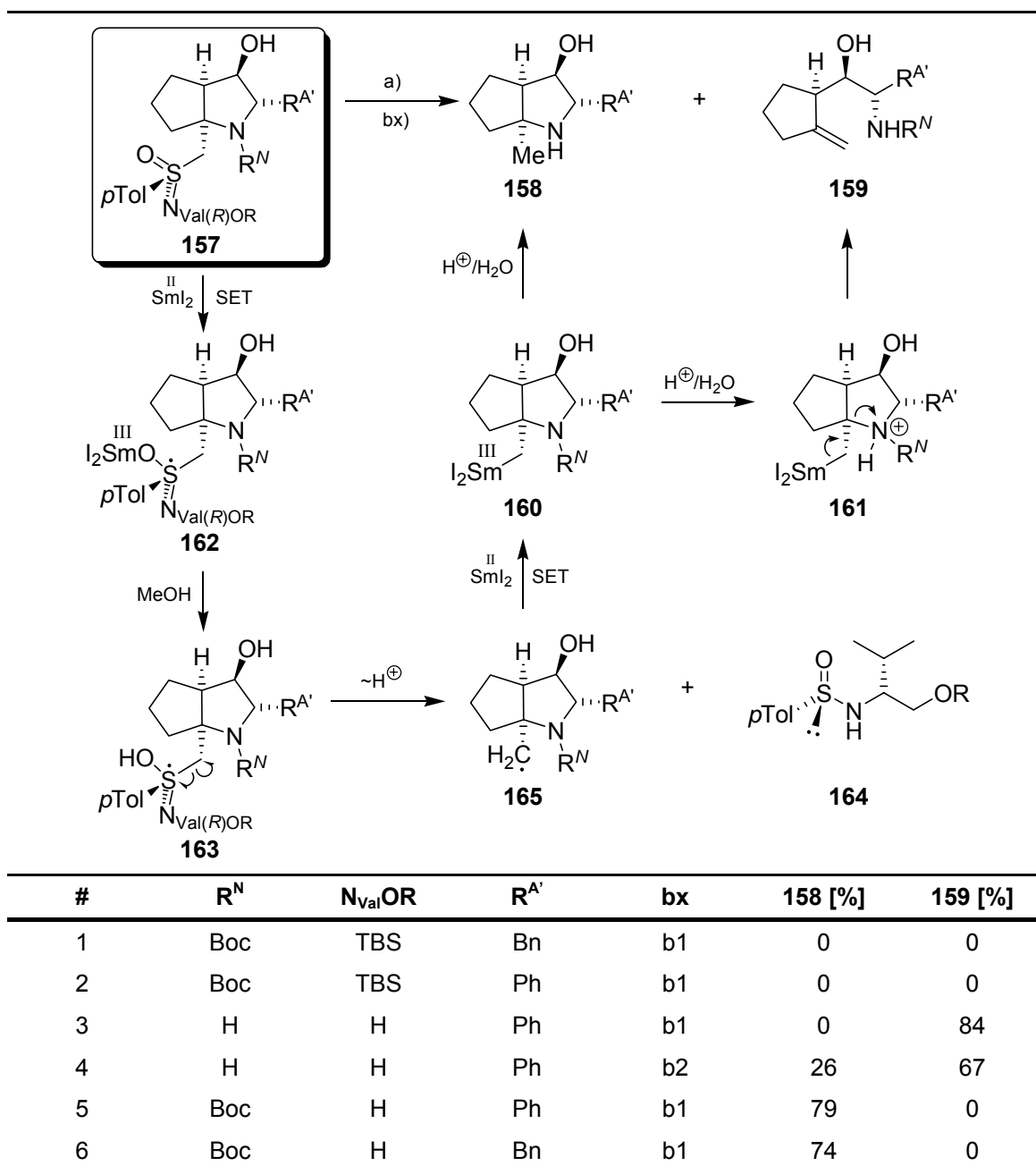


*Ei = Acrolein, Allylbromid, Methyljodid.

Schema 2.27: Funktionalisierungsversuche am lithiierten Sulfoximin-gebundenen Azabicyclus.

3. Die reduktive Desulfurierung mit Samariumdiiiodid.

Neben Lithiumnaphthalenid untersuchten *T. Heinrich*^[59] und *B. Junker*^[61] Samariumdiiiodid^[98-104] als weiteres SET-Reagenz für die Desulfurierung der Azacyclen. Trotz der Erfolge mit Samariumdiiiodid, die *T. Heinrich*^[92] bei der Desulfurierung der Pyrrolidine erzielen konnte, schien dieses Reagenz anfänglich vollkommen ungeeignet für die Desulfurierung der Azabicyclen zu sein. Als *B. Junker* in ersten Experimenten versuchte, das Auxiliar von in der Seitenkette OTBS-geschützten Azabicyclen zu entfernen, konnte er keinen Umsatz zu den freien Azabicyclen feststellen (Tabelle 2.2; #1 und #2). Daher untersuchte *B. Junker* den Einfluss von Schutzgruppen auf die Reaktion genauer. Da die Beschleunigung des Elektronentransfers durch Chelatisierung der Samariumspezies literaturbekannt war,^[105] entschloss er sich zur Entfernung der OTBS-Schutzgruppe. Anschließend konnte nach wässriger Aufarbeitung im sauren Milieu tatsächlich ein vollständiger Umsatz der Edukte **157** detektiert werden. Als Produkte bildeten sich allerdings nicht die gewünschten Azabicyclen **158**, sondern ausschließlich über β -Eliminierung die ringgeöffneten Olefine **159** (Tabelle 2.2; #3). Da die β -Eliminierung durch eine Protonierung der Organosamariumspezies **160** zum Ammoniumion **161** gefördert wird, entschloss man sich zu einer basischen Aufarbeitung mit verdünnter Natronlauge. Dadurch konnte die β -Eliminierung zwar zurückgedrängt aber nicht verhindert werden (Tabelle 2.2; #4). Es galt also, durch eine alternative Methode die Elektronendichte an dem Stickstoff der Organosamariumspezies **160** zu reduzieren, um dadurch eine Protonierung bei der wässrigen Aufarbeitung zu verhindern. Daher führte man eine Boc-Schutzgruppe ein und konnte anschließend die Azabicyclen **157** selektiv zu den freien Azabicyclen **158** desulfurieren (Tabelle 2.2; #5 und #6). Mechanistisch plausibel ist dabei eine Ein-Elektronübertragung von Samarium-(II)-iodid auf den Schwefel des Auxiliars unter Bildung einer Oxysamarium-(III)-Zwischenstufe **162**, die anschließend durch Zugabe von Methanol zum Radikal **163** gespalten wird. Die homolytische Spaltung dieses Radikals führt zur Abspaltung des Sulfinamids **164** und zur Bildung des Azabicyclomethylradikals **165**. Durch einen weiteren SET-Prozess vom Samarium auf das Radikal **165** bildet sich die Organosamarium-(III)-Verbindung **160**, die zu den Azabicyclen **158** hydrolysiert werden kann.^[61]

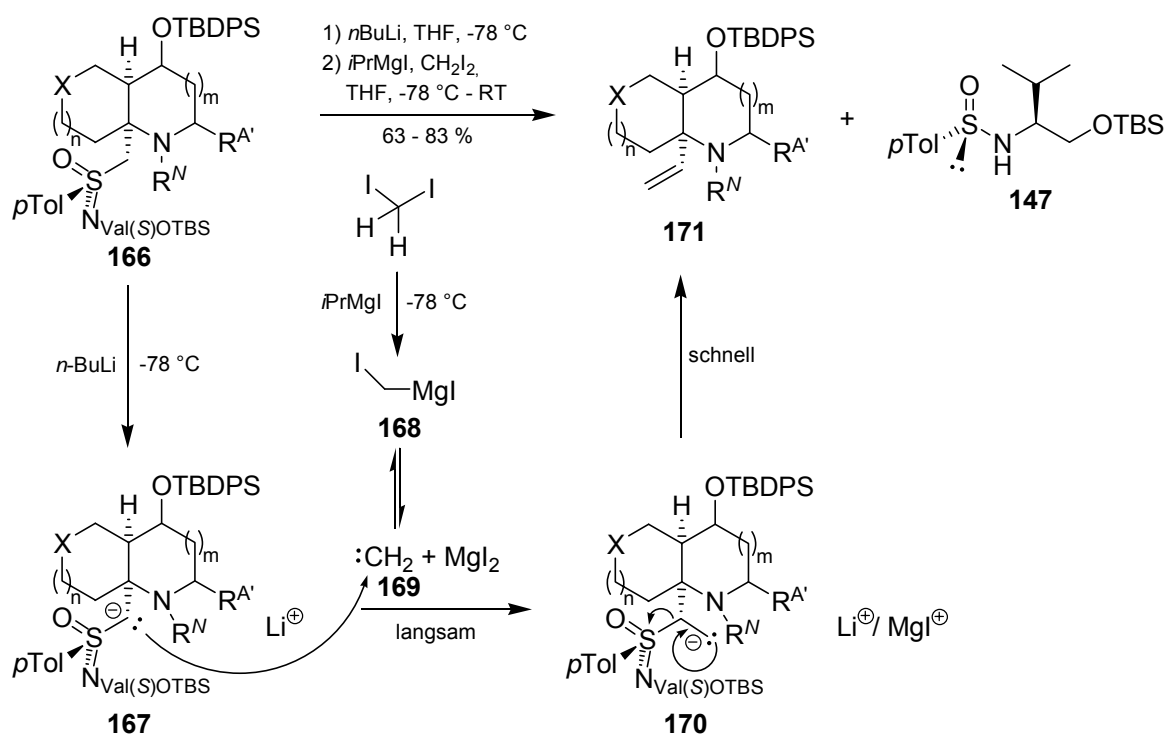
Tabelle 2.2: Einfluss von Schutzgruppen auf die Desulfurierung mit Samariumdiodid.

a) SmI₂, MeOH, THF, 0 °C; b1) 0.5 M HCl; b2) NaOH (aq.).

Inzwischen wurde das Auxiliar von zahlreichen Sulfoximin-gebundenen Azacyclen über die Desulfurierung mit Samariumdiodid entfernt. Die breite Anwendbarkeit machte das Verfahren zur Standardmethode für die nicht-funktionalisierende Desulfurierung.

Eine *funktionalisierende* Entfernung des Auxiliars von den Aza(oligo)cyclen führt hingegen zu einer Umwandlung der zum Schwefel α -ständigen Methylengruppe in ein Kohlenstoffzentrum mit angebundener funktioneller Gruppierung (siehe Schema 2.21; **16b**, S. 43). Zahlreiche Versuche wurden unternommen, um dieses synthetische Ziel zu erreichen, jedoch

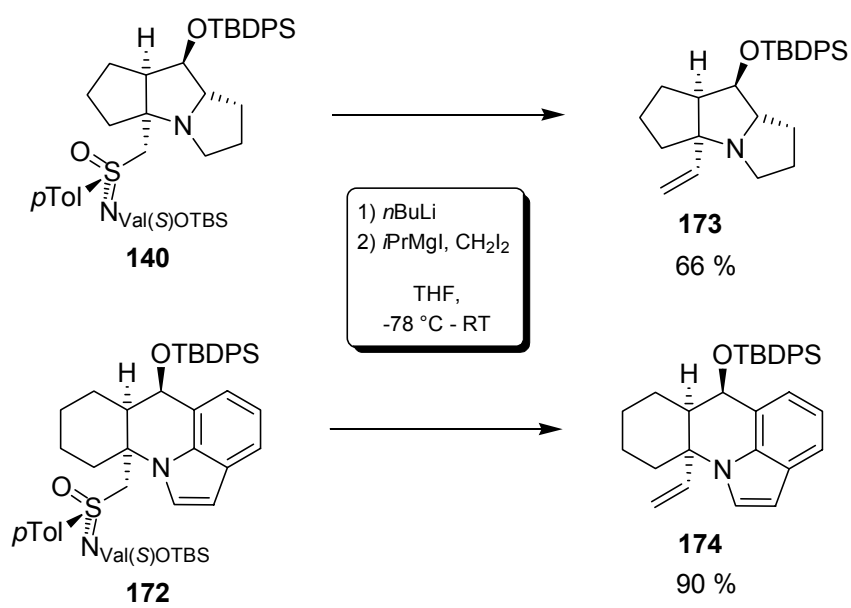
bis vor kurzem ohne Erfolg.^[61,68,93,94,97] Erst P. Böhle gelang es parallel zu dieser Arbeit ein "Carben" mit deprotonierten Sulfoximinen **167** nukleophil anzugreifen.^[68] Da durch die Funktionalisierungsversuche von S. Slavik^[97] (siehe Schema 2.27) die extreme sterischen Hinderung, an der α -Position bereits bekannt war wählte er mit dem Methylen **169** das kleinste denkbare "Carben", welches aus Diiodmethan durch Zugabe von *iso*-Propylmagnesiumiodid erzeugt wurde. Durch die Reaktion des "Carbens" **169** mit deprotonierten Sulfoximinen **167** konnten die kettenverlängerten Anionen **170** erzeugt werden, die schnell über β -Eliminierung des Auxiliars die vinylierten Azacyklen **171** bildeten. Die Abspaltung des Auxiliars zum Sulfinamid **147** erfolgte dabei unter vollständiger Retention der Konfiguration am Schwefel (Schema 2.28).^[68]



R = H, Ph; R^N = Bn, Allyl, PMB; X = CH₂, NBoc; m, n = 0, 1.

Schema 2.28: Funktionalisierende Desulfurierung der Aza(oligo)cyclen nach P. Böhle.

Bemerkenswert ist weiterhin, dass auch die Aza(oligo)cyclen **140** und **172** zu den vinylierten Derivaten **173** bzw. **174** funktionalisierend desulfuriert werden konnten, da bei diesen Verbindungen die Desulfurierung bisher weder mit Lithiumnaphthalenid noch mit Samariumdiiodid gelang (Schema 2.29).^[61,68]



Schema 2.29: Synthese der vinylierten Azacyklen **173** und **174**.

2.5 Resümee

Zusammenfassend kann über die von *M. Reggelin* entwickelte Methode zur Synthese hochsubstituierter Aza(oligo)cyclen folgendes festgestellt werden:

1. Zu jedem über die Methode zugänglichen Konstitutionsmuster der Aza(oligo)cyclen wurde zumindest eine Verbindung synthetisiert. Die Synthese von Konstitutionsmustern kann daher als abgeschlossen gelten (siehe Schema 2.20, S. 38; Abbildung 2.4, S. 40; Abbildung 2.6, S. 42).
2. Die unfunktionalisierten cyclischen 2-Alkenylsulfoximine können in guten Ausbeuten dargestellt werden. Die Synthese beruht jedoch auf einer dreistufigen Synthesesequenz, bei der nach jeder Stufe ein Wechsel des Lösungsmittels erforderlich ist, um maximale Ausbeuten zu erzielen. Daher müssen die Rohprodukte jeder Synthesestufe isoliert werden (siehe Schema 2.8, S. 22).
3. Als “Westseiten“-funktionalisierte 2-Alkenylsulfoximinene konnten bisher nur funktionalisierte Cyclohexenylmethylsulfoximine synthetisiert werden (siehe Schema 2.8, S. 22). Die Synthese von funktionalisierten Cyclopentenylmethylsulfoximinene stand noch aus.
4. Ketal- und Aza-“Westseiten“-funktionalisierte Azabicyclo[4.4.0]decane konnten durch *P. Bühle* dargestellt werden (siehe Abbildung 2.5, S. 40). In Ermangelung der funktionalisierten Cyclopentenylmethylsulfoximine stand die Synthese “Westseiten“-funktionalisierter Azabicyclo[3.3.0]octane noch aus.
5. Die funktionalisierende Desulfurierung ist in guten Ausbeuten über die Methode von *P. Bühle* möglich (siehe Schema 2.28, S. 50), erfordert aber den Einsatz hochreaktiver metallorganischer Verbindungen und Carbene, die mit vielen funktionellen Gruppen nicht kompatibel sind. Bei dieser Desulfurierung wird als funktionelle Gruppe ein Olefin eingeführt, welches nur begrenzt eine Anknüpfung von pharmakophoren Gruppen erlaubt.

3 Zielsetzung

Die von *M. Reggelin* entwickelte Methode zur asymmetrischen Synthese hochsubstituierter Aza(oligo)cyclen gewährt einen sehr flexiblen Zugang zu nichtpeptidischen Peptidmimetika.^[53,67,92,106]

Ziel dieser Arbeit war es, das Verfahren strukturell und methodisch weiter zu entwickeln und auf die Synthese von potentiellen β -Turn-Mimetika anzuwenden. Hierbei sollten im Speziellen folgende Ziele erreicht werden:

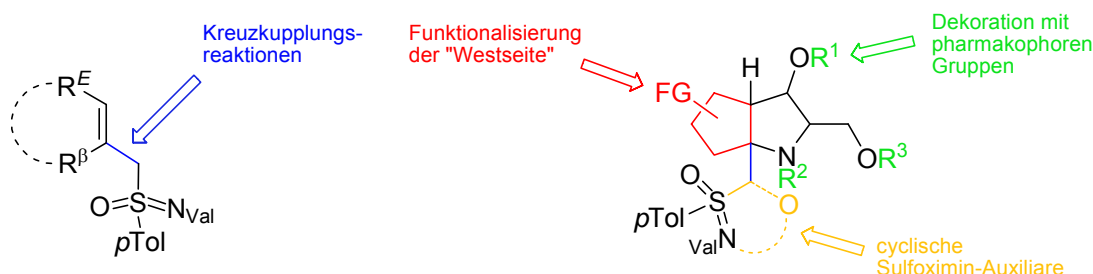


Abbildung 3.1: Darstellung der in dieser Arbeit behandelten Themengebiete.

1. In Kooperation mit *P. Böhle*^[68] und *S. Slavik*^[23] sollten die vier Konfigurationsmuster eines Azabicyclo[3.3.0]octans, die durch Reaktionen der Cyclopentenylmethylsulfoximine **45** und *ent*-**45** (siehe Schema 2.8, S. 22) mit jeweils beiden Enantiomeren eines α -chiralen Aminoaldehyds darstellbar sind synthetisiert und anschließend mit pharmakophoren Gruppen dekoriert werden. Dadurch sollten potentielle Neurokinin-Antagonisten vom Typ NK_1 entstehen. Um für die *in vitro*-Tests des Industriepartners (*Solvay Pharmaceuticals GmbH*, Hannover) ausreichende Mengen zu erhalten, sollten zudem die Synthesen der Edukte entsprechend skaliert und optimiert werden. Die Synthesen hierzu werden zusammen mit den Beiträgen von *P. Böhle*^[68] und *S. Slavik*^[23] in Kapitel 4 und Kapitel 5 beschrieben.
2. Nach dem Konzept von Ball ist es zur Verwirklichung von β -Turn-Mimetika wichtig, am bicyclischen Gerüst möglichst viele Anknüpfungsstellen für pharmakophore Gruppen in einem von β -Turns abgeleiteten 1,4-Abstand von ca. 3.8 Å zu schaffen.^[22]

Dieses sollte durch die erstmalige Synthese funktionalisierter Cyclopentenylmethylsulfoximine und ‐Westseiten‐-funktionalisierter Azabicyclo[3.3.0]octane erreicht werden. Die Synthesen hierzu werden in Kapitel 6 dargestellt.

3. Zur Vereinfachung der Synthese der Akenylmethylsulfoximine sollten Kreuzkupplungen an elektronenreichen Methylsulfoximinen und Halogenmethylsulfoximinen etabliert werden. Die in dieser Arbeit dazu angefertigten Studien werden in Kapitel 7 beschrieben.
4. Um eine vereinfachte funktionalisierende Desulfurierung am Ende der Synthesesequenz zu ermöglichen, sollte eine neue Klasse cyclischer Sulfoximine mit einer Acetal-artigen Funktionalität synthetisiert und auf ihre Eigenschaften bezüglich der asymmetrischen Induktion und der leichteren Abspaltbarkeit des Sulfoximinauxiliars untersucht werden. Studien hierzu werden in Kapitel 8 dargestellt.

4 Synthese der Ausgangsverbindungen

Für die in dieser Arbeit zu bearbeitenden Syntheseprojekte wurden Ausgangsverbindungen oft in größeren Mengen benötigt. Um den Zeitaufwand für die Synthesen dieser Verbindungen zu minimieren, wurden die Ansätze, unter Anpassung der Methoden an die Ansatzgrößen, bis an die Grenze des Labormaßstabes vergrößert. Daher wird sich dieses Kapitel mit der Optimierung bereits bestehender Verfahren zur Synthese von cyclischen Sulfonylimiden, Sulfoximinen und Aminoaldehyden befassen.

4.1 Darstellung der cyclischen Sulfonylimide und Sulfoximine

Grundsätzlich folgten die Darstellungen der Sulfonylimide **23/epi-23** und der Sulfoximine **40, 45** (Abbildung 4.1) den in Kapitel 2.1.1 und 2.1.2 beschriebenen Verfahren, doch waren für die Verwirklichung der Ansatzgrößen und den Erhalt optimaler Ausbeuten einige Variationen bezüglich des apparativen Aufbaus, der eingesetzten Reagenzienmengen und der Lösungsmittel erforderlich.

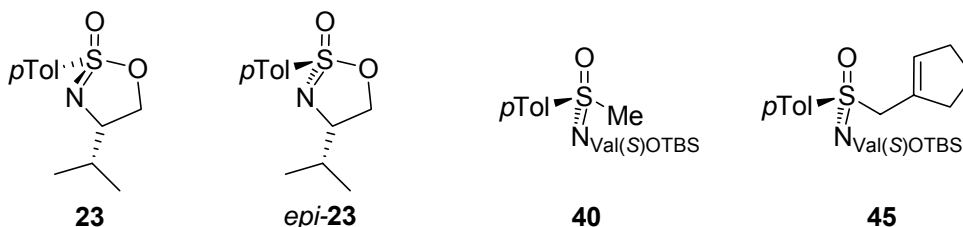
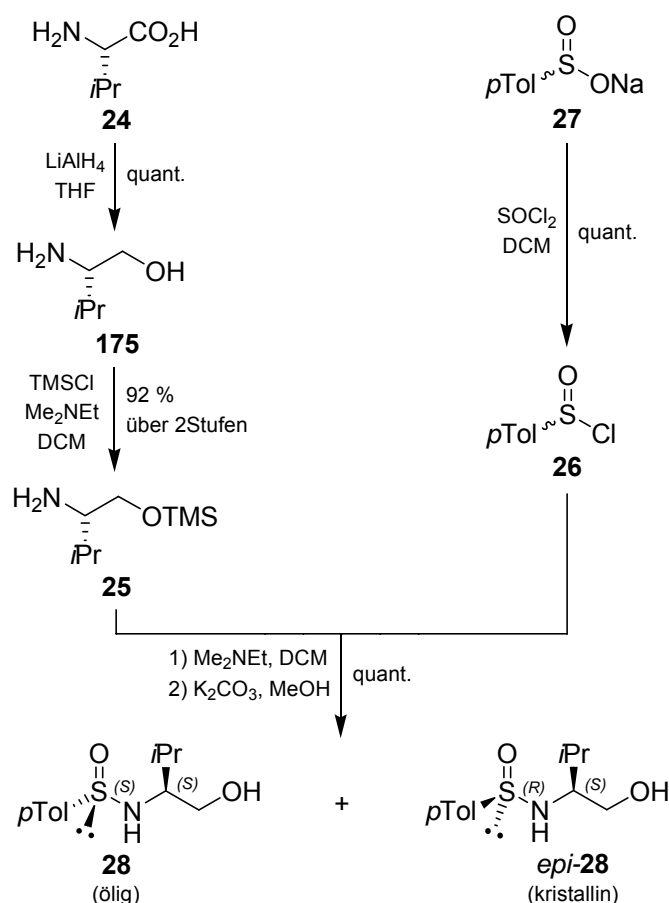


Abbildung 4.1: Sulfonylimide **23**, *epi-23* und Sulfoximine **40**, **45**.

4.1.1 Cyclische Sulfonylimide **23/epi-23**

Wichtige Intermediate für die Synthese der cyclischen Sulfonylimide **23/epi-23** sind die Sulfinamide **28/epi-28**, bei deren Synthese von enantiomerenreinem L-Valin **24** und *p*-Toluolsulfonsäure-Natriumsalz **27** ausgegangen wurde (Schema 4.1).



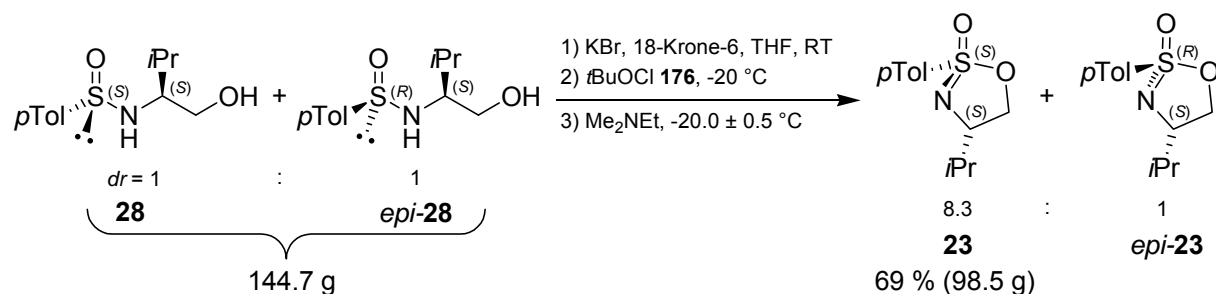
Schema 4.1: Synthese der epimeren Sulfonamide **28**/*epi*-**28**.

Im ersten Syntheseschritt reduzierte man L-Valin **24** mit Lithiumaluminiumhydrid (LAH) in THF (p.a.) zu (*S*)-Valinol **175**. *S. Slavik* war es während seiner Promotion bereits gelungen die Ansatzgröße bis auf 400 mmol L-Valin **24** zu vergrößern. Zur Reduktion verwendete er 1.32 mol LAH, was 3.3 Mol-Äquivalenten entspricht.^[23] Da LAH in der Lage ist, alle Hydridionen auf das zu reduzierende Substrat zu übertragen, resultieren daraus 13 Hydridionen-Äquivalente. Theoretisch werden für die Reduktion von Aminosäuren aber nur 3 Hydridionen-Äquivalente benötigt. Sicher ist ein gewisser Reagenzüberschuss zur Beseitigung von Wasserspuren im Lösungsmittel erforderlich, doch erschien dieser etwas groß gewählt. Tatsächlich konnte die LAH-Menge sukzessive, ohne Ausbeuteverluste an Aminoalkohol **175**, bis auf 1.8 Mol-Äquivalente verringert werden. Anschließend konnte man 1.4 mol L-Valin **24** mit 2.5 mol LAH in 2.2 l THF (p.a.) quantitativ zu (*S*)-Valinol **175** reduzieren. Dazu wurde die von *S. Slavik* eingesetzte Apparatur^[23] adaptiert und durch Einsatz eines 4 l Reaktionskolbens, eines 500 ml Vorlagekolbens und zweier übereinander geschalteter Intensivkühler auf die Ansatzgröße angepasst (siehe Kapitel 10.3.1). Das Rohprodukt **175** wurde direkt mit Chlortrimethylsilan in Anwesenheit der Hilfsbase

N,N-Dimethylethylamin zum (*S*)-OTMS-Valinol **25** geschützt (Schema 4.1). Bisher wurde bei großen Ansätzen zur Einführung der Schutzgruppe mit Ethanol stabilisiertes Dichlormethan als Lösungsmittel eingesetzt, welches man direkt zuvor frisch von Calciumhydrid destillierte. *M. Klußmann* fand allerdings für den Fall des mit Ethanol stabilisierten Chloroforms heraus, dass Calciumhydrid nicht in der Lage ist, den Stabilisator vollständig vom Lösungsmittel zu entfernen.^[107] Wie sich zeigte, trifft dies auch noch nach 1.5 Tagen Reflux über Calciumhydrid auf mit Ethanol stabilisiertes Dichlormethan zu. Bei einem Schützungsversuch, bei dem frisch absolutiertes, mit Ethanol stabilisiertes Dichlormethan eingesetzt wurde, konnten nach der Aufreinigung durch Destillation nur 73 % des (*S*)-OTMS-Valinols **25** erhalten werden, was das Ergebnis von *S. Slavik* (75 %) reproduzierte.^[23] Daher wechselte man den Dichlormethan-Stabilisator und verwendete für die Silylierung des Aminoalkohols **175** frisch von Calciumhydrid abdestilliertes, mit Amylen stabilisiertes Dichlormethan, wodurch die Ausbeute an (*S*)-OTMS-Valinol **25** auf 92 % gesteigert werden konnte.

1.8 mol (*S*)-OTMS-Valinol **25** wurden anschließend mit racemischem *p*-Toluolsulfinsäurechlorid **26** umgesetzt, welches man aus der Chlorierung von *p*-Toluolsulfinsäure-Natriumsalz **27** mit Thionylchlorid erhalten hatte. Dadurch generierte man nach der Abspaltung der TMS-Schutzgruppe durch Einwirkung von Kaliumcarbonat in Methanol 464 g eines 1:1-Epimerengemisches der Sulfinamide **28**/*epi*-**28** (ca. quant.) (Schema 4.1). Aus 287 g dieses Gemisches wurden durch Kristallisation aus TBME 44 g (*R_S,S_C*^[58])-Sulfinamid *epi*-**28** (15 %) für die Darstellung des (*R_S,S_C*)-Sulfonimidats *epi*-**23** (Schema 4.3) abgetrennt.

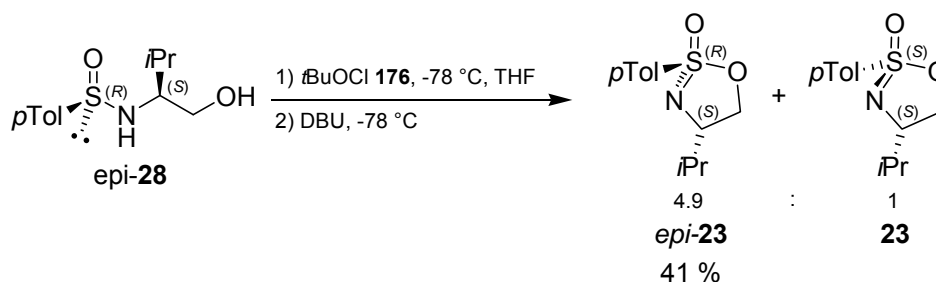
Die Umsetzung des 1:1 Epimerengemisches zum cyclischen (*S_S,S_C*)-Sulfonimidat **23** (Schema 4.2) wurde nach dem Verfahren zur dynamisch-kinetischen epimerendifferenzierenden Cyclisierung von *B. Junker*^[61] durchgeführt (für mechanistische Details siehe Kapitel 2.1.1).



Schema 4.2: Darstellung des (*S_S,S_C*)-Sulfonimidats **23** nach dem Verfahren zur dynamisch-kinetischen epimerendifferenzierenden Cyclisierung von *B. Junker*.

Dazu setzte man bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ unter Feuchtigkeits- und Lichtausschluss eine Lösung von 600 mmol (144.7 g) des 1:1 Epimerengemisches der Sulfinamide **28**/*epi*-**28**, 660 mmol fein gemörsertem, wasserfreiem Kaliumbromid (78.5 g, 1.1 Äq.) und 12 mmol 18-Krone-6 (3.2 g, 0.02 Äq.) in 1.8 l abs. THF mit 660 mmol *tert*-Butylhypochlorit **176** (71.6 g, 1.1 Äq.) und 1.2 mol *N,N*-Dimethylethylamin (131.2 g, 2.0 Äq.) um. Bei der Zugabe der Base *N,N*-Dimethylethylamin ist die Einhaltung der Temperatur von $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ von sehr großer Bedeutung, da nur bei dieser Temperatur das optimale Diastereomerenverhältnis des Sulfonimidats **23** gegenüber seinem Epimer *epi*-**23** von $\sim 10:1$ erzielt wird. Jede Abweichung führt zu einer Verringerung oder gar Aufhebung der Diastereoselektivität der Reaktion. Bisher erfolgte die Kühlung von großen Ansätzen in Ethanolbädern mittels zweier Kryostaten. Trotz der großen Kühlkapazität blieb, aufgrund der mangelnden Durchmischung des Kühlmittels, das Problem der gleichmäßigen Abführung der Reaktionswärme. Dadurch ergaben sich nach der Zugabe von Base immer wieder Temperatursprünge innerhalb der Reaktionslösung, die nur eine Temperaturkonstanz im Rahmen von $-20\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}^{[23]}$ und eine sehr langsame Zugabe der Base zuließen. Aufgrund der Entzündlichkeit von Ethanol und seinen Dämpfen erschien die Durchmischung mittels einer im Arbeitskreis vorhandenen nicht explosionsgeschützten Umwälzpumpe als zu riskant. Daher suchte man nach einem schwer flüchtigen und schwer entflammaren Kühlmittel mit großer Wärmekapazität. Dieses fand sich in einer Mischung aus Ethylenglycol und Wasser in einem Mischungsverhältnis von 1.26:1, welche erst bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ gefriert. Unter Anwendung dieses Kühlmittels und der Durchmischung per Umwälzpumpe konnte auch dieser große Ansatz mit einer Genauigkeit von $-20\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperiert werden. Weiterhin war eine weit schnellere Zugabe der Base (40 mmol/min vs. 17 mmol/min) möglich. Die Reaktion ergab die Sulfonimide **23**/*epi*-**23** in einem Diastereomerenverhältnis von $dr(\mathbf{23}/\textit{epi}\text{-}\mathbf{23}) = 8.3:1$. Durch Umkristallisation aus TBME und Petrolether erhielt man 69 % (98.5 g) reines kristallines Sulfonimidat **23**.

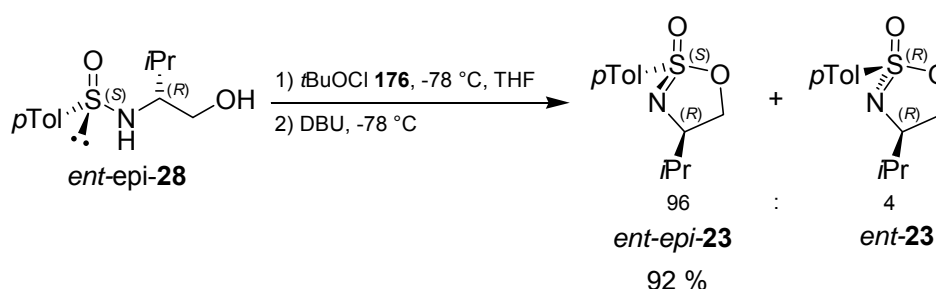
Die Darstellung des (*R_S*,*S_C*)-Sulfonimidats *epi*-**23** (Schema 4.3) erfolgte hingegen ausgehend von kristallinem (*R_S*,*S_C*)-Sulfinamid *epi*-**28** nach dem Verfahren zur Cyclisierung von Sulfonimidoylchloriden durch Einwirkung der starken nicht nukleophilen Base DBU nach *R. Welcker* (für mechanistische Details siehe Kapitel 2.1.1).



Schema 4.3: Darstellung des (R_S, S_C)-Sulfonimidats **epi-23** nach dem Verfahren zur Cyclisierung durch Einwirkung von DBU nach *R. Welcker*.

Dazu wurde bei -78 °C unter Feuchtigkeits- und Lichtausschluss eine Lösung von 83 mmol des Sulfinamids **epi-28** in abs. THF mit 92 mmol *tert*-Butylhypochlorit **176** (1.1 Äq.) und 167 mmol DBU (2.0 Äq.) umgesetzt. Man erhielt dadurch die Sulfonimide **epi-23/23** in einem unbefriedigenden Diastereomerenverhältnis von $dr(\text{epi-23/23}) = 4.9:1$. Aufgrund dieses für die selektive Kristallisation eines Epimers ungünstigen Verhältnisses konnten anschließend durch Umkristallisation aus TBME und Petrolether nur 41 % reines kristallines Sulfonimidat **epi-23** isoliert werden.

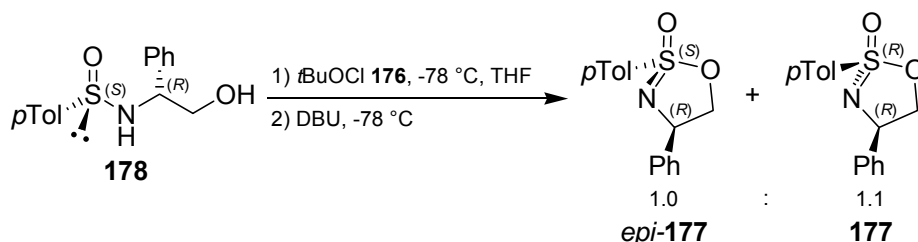
Die geringe Diastereoselektivität der Reaktion war verwunderlich, da sowohl *R. Welcker*^[60] als auch *T. Heinrich*^[59] in allen Experimenten mit dieser Methode sehr gute Diastereoselektivitäten der Reaktionen feststellten. Umso mehr, da *R. Welcker* sogar für die Reaktion des zu **epi-28** enantiomeren Sulfinamids **ent-epi-28** zum Sulfonimidat **ent-epi-23** eine sehr gute Diastereoselektivität der Reaktion von $dr(\text{ent-epi-23/ent-23}) = 96:4$ erhielt (Schema 4.4).



Schema 4.4: Darstellung des (S_S, R_C)-Sulfonimidats **ent-epi-23** durch *R. Welcker*.

Daher wurde die oben beschriebene Synthese zum Sulfonimidat **epi-23** unter Verwendung eines Innenthermometers wiederholt, um die Temperaturkonstanz sicherzustellen. Zu keinem Moment überschritt bei diesem Experiment die Innentemperatur -75 °C, trotzdem konnte die Diastereoselektivität der ersten Reaktion ($dr(\text{epi-23/23}) = 4.9:1$) reproduziert werden.

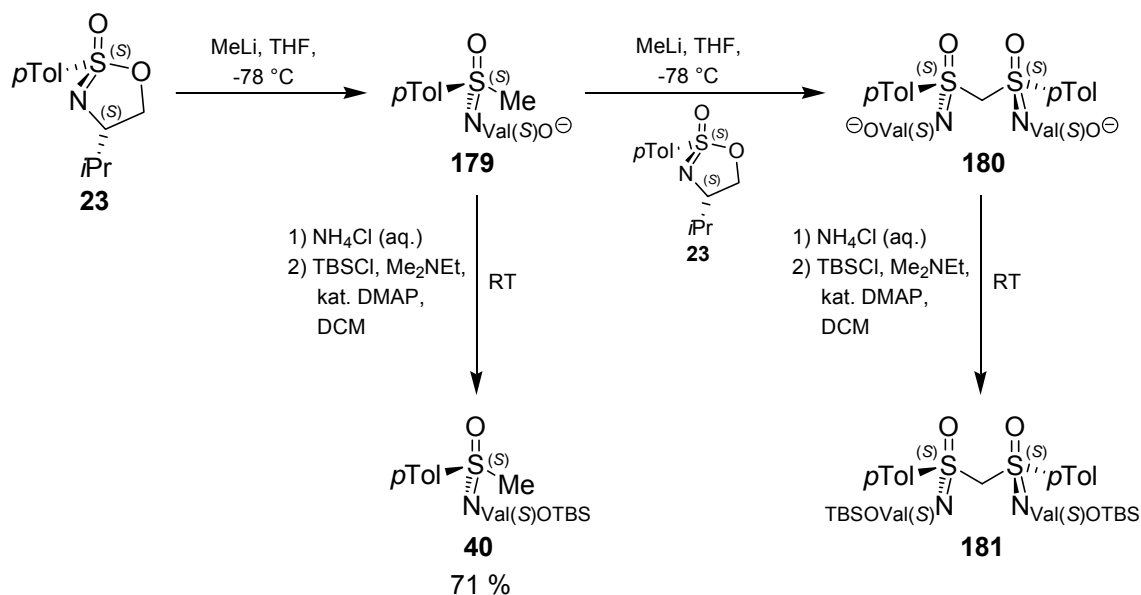
Bei einer dünnschichtchromatographischen Reaktionskontrolle ($PE/EE = 1:3$) konnten direkt nach der *tert*-Butylhypochloritzugabe zwei neue Produktflecken ($R_f = 0.62$, $R_f = 0.49$) oberhalb des Sulfinamids ($R_f = 0.26$) festgestellt werden, deren relative Intensität sich in den nächsten 30 Minuten nicht mehr augenscheinlich veränderte. Daher scheint die bisher beschriebene hohe Stereoselektivität der oxidativen Chlorierung mit *tert*-Butylhypochlorit unter Retention der Konfiguration am Schwefel (siehe Kapitel 2.1.1) auf dieses Experiment nicht zuzutreffen. Verwendete man anstelle des reinen Sulfinamids *epi*-**28** eine Mischung der Sulfinamide **28/epi**-**28** in einem Diastereomerenverhältnis von $dr(\mathbf{28}/\mathbf{epi}\text{-}\mathbf{28}) = 4.6:1$ erhielt man die epimeren Sulfonimide **23/epi**-**23** in einem Diastereomerenverhältnis von $dr(\mathbf{23}/\mathbf{epi}\text{-}\mathbf{23}) = 6.5:1$. Auch hier trat somit im Verlauf der Reaktionen eine Epimerisierung zugunsten der Bildung des gleichsinnig konfigurierten (S_S, S_C)-Sulfonimidats **23** ein. Der Grund für die Diskrepanz zu den Befunden von *R. Welcker*^[60] und *T. Heinrich*^[59] blieb ungeklärt. Es kann aber vermerkt werden, dass nicht nur die Befunde dieser Arbeit im Widerspruch zu denen von *R. Welcker* und *T. Heinrich* stehen. Auch *J. P. Kaiser* stellte im Gegensatz zu *R. Welcker* bei der Synthese des Sulfonimidats *epi*-**177** ausgehend von isomerenreinem Sulfinamid **178** unter den angeführten Reaktionsbedingungen Epimerisierung ($dr(\mathbf{epi}\text{-}\mathbf{177}/\mathbf{177}) = 1.0:1.1$) fest (Schema 4.5).^[108]



Schema 4.5: Epimerisierung bei der Synthese des Sulfonimidats *epi*-**177** durch *J. P. Kaiser*.

4.1.2 Methylsulfoximin **40**

160 mmol (37.8 g) Sulfonimidat **23** wurden nach einem Verfahren von *H. Weinberger*^[64] mit 240 mmol Methyllithium (150 ml, 1.6 M in Hexan, 1.5 Äq.) stereoselektiv unter Inversion der Konfiguration am Schwefelzentrum ringgeöffnet und die dadurch erzeugte Hydroxyfunktion in der Valin-Seitenkette analog zu *M. Gerlach*^[66] mit einer TBS-Schutzgruppe geschützt. Neben dem gewünschten Produkt Methylsulfoximin **40** (71 %) entstand, über die Deprotonierung des Anions **179** mit Methyllithium und den nukleophilen Angriff des dabei gebildeten Dianions auf das Sulfonimidat **23**, als Nebenprodukt das Methylen-bis-Sulfoximin **180**, welches zu **181** silyliert wurde.

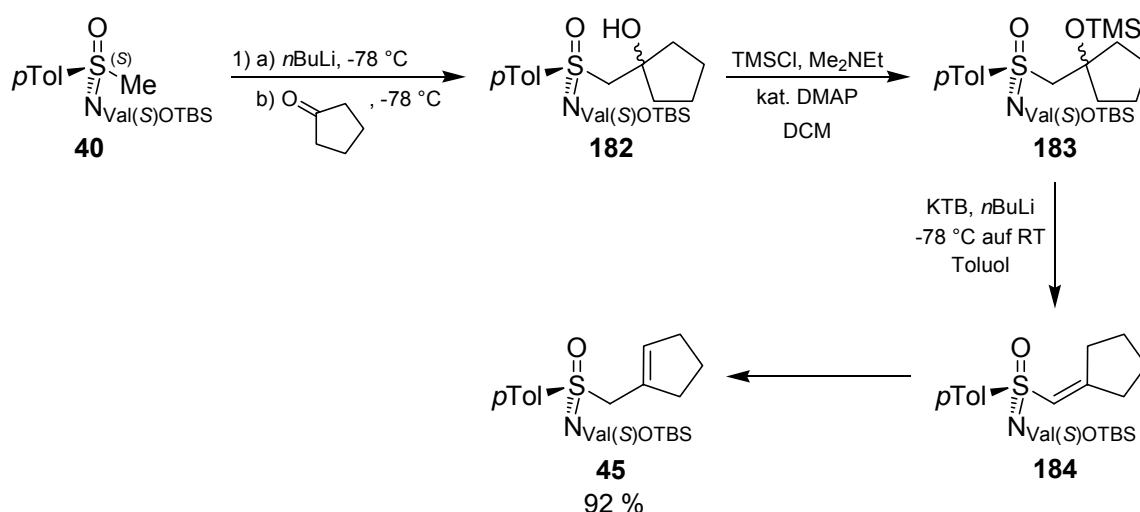


Schema 4.6: Darstellung des (S_S,S_C)-Methylsulfoximins **40**.

Das optimal erreichbare Verhältnis von Hauptprodukt **40** zu Nebenprodukt **181** liegt bei ca. 10:1.^[61] Dieses wird bei kleinen Ansätzen (bis 84 mmol) unter langsamen Zutropfen der Methyllithium-Lösung (1.6 M in *n*-Hexan) über eine Kanüle praktisch immer erreicht. Bei größeren Ansätzen wurden unter Zutropfen der Methyllithium-Lösung aus einem Tropftrichter (Tropfgeschwindigkeit ca. 2.2 mmol/min) anfänglich nur Verhältnisse von ca. 7:1 erreicht. So auch im oben angeführten Experiment. Da die Reaktion zum Methylsulfoximin **40** durch einen nukleophilen Angriff und die Nebenreaktion zum Methylen-bis-Sulfoximin **181** durch eine Deprotonierung eingeleitet wird, ist es für die selektive Reaktionsführung zum Hauptprodukt **40** entscheidend, die Konzentration der freien Base in der Reaktionslösung möglichst niedrig zu halten. Daher wurde die Zugabegeschwindigkeit auf 1.1 mmol/min reduziert und die Methyllithium-Lösung aus einem Tropftrichter sehr gleichmäßig zugetropft. Weiterhin sorgte man durch Rühren mittels eines großen ellipsenförmigen Magnetstäbchens (Länge ≥ 4 cm) für eine optimale Durchmischung der Reaktionslösung, um eine lokal erhöhte Reagenzkonzentration um die Eintropfstelle zu minimieren. Danach konnte das Verhältnis von Hauptprodukt **40** zu Nebenprodukt **181** von 10:1 sogar bei einer Ansatzgröße von 212 mmol (50.9 g) Sulfonimidat **23** wieder erreicht werden.^[109]

4.1.3 Cyclopentenylmethylsulfoximin 45

Die Darstellung des Cyclopentenylmethylsulfoximins **45** erfolgte analog zu *S. Slavik*^[23] unter wässriger Aufarbeitung nach jedem Syntheseschritt, da man durch diese Verfahrensweise bessere Ausbeuten erhält, als bei der ebenfalls möglichen “one pot“-Synthese. Dazu wurde im ersten Schritt das Methylsulfoximin **40** mit *n*-Butyllithium deprotoniert und mit Cyclopentanon umgesetzt. Die dabei entstandenen epimeren β -Hydroxysulfoximine **182** überführte man durch Silylierung mit Chlortrimethylsilan in die epimeren Trimethylsilylether **183** und erzeugte damit Fluchtgruppen, die in einer Eliminierung-Isomerisierungs-Sequenz durch Zugabe von Schlosser-Lochmann-Base (Kalium-*tert*-butanolat / *n*-Butyllithium = 1:2) bei -78 °C abgespalten wurden. Hierbei entstand zum überwiegenden Teil durch Abspaltung von Trimethylsilanolat zuerst nur das Vinylsulfoximin **184**, welches dann aber nach Erhöhung der Temperatur auf Raumtemperatur langsam zum 2-Alkenylsulfoximin **45** isomerisierte.

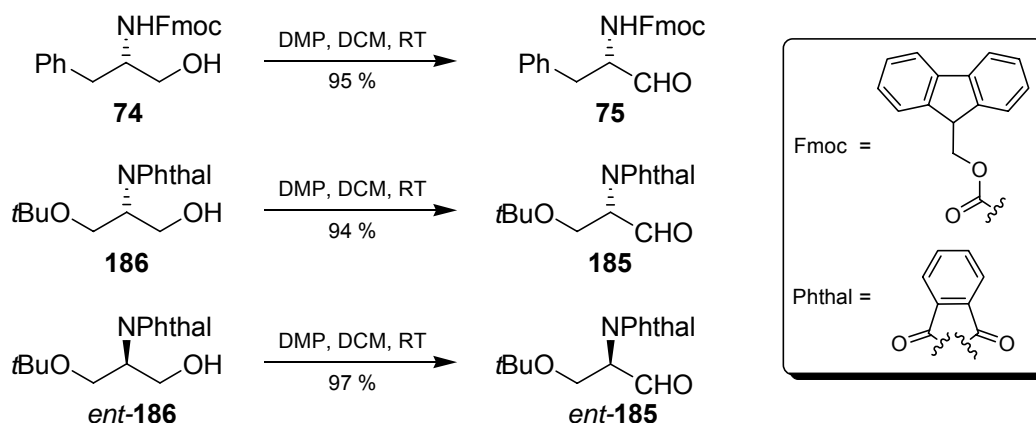


Schema 4.7: Darstellung von (*S_S*, *S_C*)-Cyclopentenylmethylsulfoximin **45**.

In Abwandlung der Synthese nach *S. Slavik* wurde bei der Synthese der Trimethylsilylether **183** DMAP als Katalysator zugesetzt. Dadurch konnte die Ausbeute an 2-Alkenylsulfoximin **45** nach säulenchromatographischer Aufreinigung auf 92 % (über drei Stufen; Lit.^[23]: 80 %) gesteigert werden.

4.2 Darstellung der Aminoaldehyde

Unter den Methoden zur partiellen Oxidation der β -Aminoalkohole zu den α -Aminoaldehyden erwies sich die Oxidation mit Dess-Martin-Periodinan (DMP) in punkto der erzielten Enantiomerenüberschüsse gegenüber der Swern-Oxidation und der Oxidation mit 2,2,6,6-Tetramethyl-1-piperidinyloxyradikal (TEMPO) als überlegen (für Details siehe Kapitel 2.1.3). In Anbetracht der γ -Hydroxyalkylierungs-Cyclisierungssequenz, bei der die Aminoaldehyde zum Einsatz kommen sollen (siehe Kapitel 2.2 und 2.3), müssen die Schutzgruppen so gewählt werden, dass sie sowohl inert gegenüber den metallorganischen Reagenzien als auch *in situ* leicht wieder abspaltbar sind. Weiterhin sollten sie die Konfiguration des Stereozentrums stabilisieren. Schutzgruppen, die diese Anforderungen in hohem Maße erfüllen, sind die Fmoc-Schutzgruppe und die Phthal-Schutzgruppe (für Details siehe Kapitel 2.1.3). Daher wurden die in dieser Arbeit benötigten α -Aminoaldehyde **75** bzw. **185** und *ent*-**185** aus dem *N*-Fmoc-geschützten β -Aminoalkohol **74** bzw. aus den *N*-Phthal-geschützten β -Aminoalkoholen **186** und *ent*-**186** über die DMP-Oxidation hergestellt (Schema 4.8).



Schema 4.8: Darstellung der Aminoaldehyde aus den Aminoalkoholen über DMP-Oxidation.

Das für die Darstellung von (*S*)-*N*-Fmoc-phenylalaninal **75** als Edukt benötigte (*S*)-*N*-Fmoc-phenylalaninol **74** wurde bereits während früherer Arbeiten in der Arbeitsgruppe synthetisiert, so dass von Restbeständen ausgegangen werden konnte.^[23,59,61]

Die enantiomerenreinen *O*-*tert*-Butyl-*N*-phthal-serinole **186** und *ent*-**186** mussten hingegen ausgehend vom korrespondierenden (*L*)-Serin **187** und (*D*)-Serin *ent*-**187** (Abbildung 4.2) über Reduktionsreaktionen und die Einführung geeigneter Amin-Schutzgruppen racemisierungsfrei in größeren Mengen synthetisiert werden.

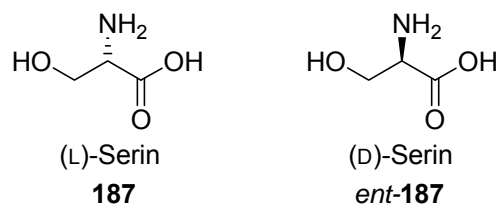
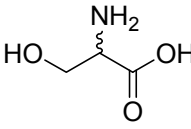

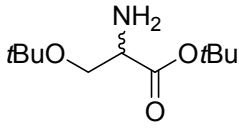


Abbildung 4.2: (L)-Serin **187** und (D)-Serin *ent-187*.

Die Serine **187** und *ent-187* nehmen unter den α -Aminosäuren eine Sonderstellung ein, da im Gegensatz zu anderen Aminosäuren bei einer Reduktion der Säurefunktion zum Alkohol, aufgrund der in den Produkten vorhandenen zwei identischen Substituenten, achirale Verbindungen entstehen würden. Daher müssen die Hydroxygruppen der enantiomerenreinen Edukte **187** und *ent-187* zuerst mit Schutzgruppen versehen werden, um die stereochemische Information zu konservieren. Da es schwer fällt, die Veretherung der Hydroxygruppe vor der Veresterung der Säurefunktion zu bewirken, bot es sich an, beide Transformationen gleichzeitig durchzuführen. Von *tert*-Butylethern war bekannt, dass sie stabil gegenüber Reduktionsmitteln sind. Weiterhin lassen sich sowohl *tert*-Butylester als auch *tert*-Butylether leicht säurekatalysiert darstellen und spalten. Daher entschied man sich für die simultane Erzeugung der *tert*-Butylether- und *tert*-Butylestergruppe über säurekatalysierte Reaktionen der Edukte **187** und *ent-187* mit Isobuten **188** unter dem Eigendruck des Reagenzes.

Als Katalysatoren für die Veresterung/Veretherung von Aminosäuren mit Isobuten sind in der Literatur unter anderem Methansulfonsäure,^[110] Phosphorsäure/Bortrifluorid-Etherat^[111] und Schwefelsäure^[112-114] beschrieben. Bei Eignungstests erwies sich unter diesen Katalysatoren Schwefelsäure für die Darstellung der enantiomeren Bis(*O-tert*-Butyl)serine **189** und *ent-189* gegenüber den anderen Säuren als überlegen (Tabelle 4.1).

Tabelle 4.1: Darstellung von (L)-Bis(*O*-*tert*-Butyl)serin **189** und (D)-Bis(*O*-*tert*-Butyl)serin *ent*-**189**.

<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>(L)-Serin 187 (D)-Serin <i>ent</i>-187</p> </div> <div style="margin: 0 10px;">+</div> <div style="text-align: center;">  <p>188</p> </div> <div style="margin: 0 10px;">→</div> <div style="text-align: center;">  <p>(L)-Bis(<i>O</i><i>t</i>Bu)serin 189 (D)-Bis(<i>O</i><i>t</i>Bu)serin <i>ent</i>-189</p> </div> </div> <div style="text-align: center; margin-top: 10px;">kat. Säure</div>						
#	Substrat	Äq. 188	kat. Säure	Lösungsmittel	Produkt	Ausbeute [%]
1	187	8	1.4 Äq. H ₂ SO ₄	Dioxan	189 ^{[b],[e]}	38
2	187	25	1.4 Äq. H ₂ SO ₄	Dioxan	189 ^{[b],[d]}	63
3	187	24	0.7 Äq. H ₃ PO ₄ /BF ₃ ·Et ₂ O	Dioxan	189 ^{[a],[e]}	0
4	187	25	1.4 Äq. CH ₃ SO ₃ H	Dioxan	189 ^{[b],[f]}	0
5	187	25	1.4 Äq. CH ₃ SO ₃ H	DCM	189 ^{[b],[d]}	33
6	187	25	1.4 Äq. H ₂ SO ₄	Dioxan	189 ^{[c],[e]}	61
7	<i>ent</i> - 187	25	1.4 Äq. H ₂ SO ₄	Dioxan	<i>ent</i> - 189 ^{[c],[d]}	56

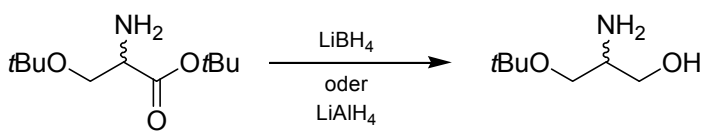
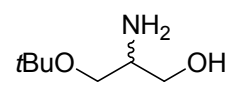
^[a]80 mmol Substrat; ^[b]40 mmol Substrat; ^[c]240 mmol Substrat; ^[d]3 Tage RT; ^[e]4 Tage RT; ^[f]6 Tage RT.

Anfänglich versuchte man aufgrund der geplanten großen Ansätze den von *E. Schröder* ^[114] beschriebenen Isobutenüberschuss von 25 Äquivalenten auf 8 Äquivalente herabzusetzen, erhielt aber das (L)-Bis(*O*-*tert*-Butyl)serin **189** nur in einer unbefriedigenden Ausbeute von 38 % (Tabelle 4.1; #1). Unter Befolgung der Literaturvorschrift (Ansatzgröße 40 mmol anstelle von 20 mmol) gelang die Synthese des (L)-Bis(*O*-*tert*-Butyl)serins **189** mit einer Ausbeute von 63 % (Tabelle 4.1; #2). Somit konnte die Literaturausbeute (83 %) auch unter Befolgung der Literaturreaktionsbedingungen nicht reproduziert werden. Daher versuchte man, andere Brönsted- und Lewisäuren in der Reaktion als Katalysatoren zu verwenden. Allerdings konnte in Dioxan sowohl mit einer Mischung aus Orthophosphorsäure und Bortrifluorid-Etherat (Tabelle 4.1; #3) als auch mit Methansulfonsäure (Tabelle 4.1; #4) kein Umsatz zu dem gewünschten bis-butylierten Serin **189** beobachtet werden. Erst bei einem Wechsel des Lösungsmittels erhielt man in DCM mit Methansulfonsäure (Tabelle 4.1; #5) die Zielverbindung **189**, allerdings wieder nur in unbefriedigender Ausbeute (33 %). Aufgrund der mangelnden katalytischen Aktivität der anderen Säuren griff man wieder auf Schwefelsäure als Katalysator zurück und adaptierte für die Darstellung der Bis(*O*-*tert*-Butyl)serine **189** bzw. *ent*-**189** im großen Maßstab (240 mmol) das Verfahren von *E. Schröder*.

In der Literatur werden Serin (20 mmol), Schwefelsäure und Dioxan in einer verschließbaren Bombe gekühlt vorgelegt. Anschließend wird das Isobuten aus einem Vorratsgefäß überkondensiert und die verschlossene Bombe bei Raumtemperatur geschüttelt. Diese Methodik erwies sich für große Ansätze, aufgrund der langen Überkondensierungszeiten, der damit verbundenen gesteigerten Verklumpung des Serins^[115] und des mit dem Schütteln von 6 mol Isobuten **188** (480 ml) unter 3 bar Druck auf einem Schüttelapparat verbundenen Risikos, als unzulänglich. Daher wurden die Reaktionen in Flashchromatographieflaschen durchgeführt, in denen man das Serin von Anfang an mit einem Dreikant-Magnetstab suspendierte. Die Isobuten-Zugabegeschwindigkeit konnte gesteigert werden, indem man das unter seinem Eigendruck flüssige Reagenz aus einer auf den Kopf gestellten Bombe zufließen ließ. So konnten das (L)-Bis(*O*-*tert*-Butyl)serin **189** und das (D)-Bis(*O*-*tert*-Butyl)serin *ent*-**189** in Ausbeuten von 61 % bzw. 56 % erhalten werden (Tabelle 4.1; #6, #7).

Chirale Aminosäureester wie **189** und *ent*-**189** sind im Gegensatz zu chiralen Aminosäuren **68** (siehe auch Schema 2.11, S. 26) bei Umsetzung mit basischen Reagenzien (wie z. B. Lithiumaluminiumhydrid (LAH)) racemisierungsgefährdet. Daher verwendete man für die Reduktion des (L)-Bis(*O*-*tert*-Butyl)serins **189** zum (*R*)-*O*-*tert*-Butyl-Serinol **190** zunächst das weniger basische Lithiumborhydrid, von dem literaturbekannt war, dass es Aminosäureester racemisierungsfrei in die korrespondierenden Aminoalkohole überführt (Tabelle 4.2; #1).^[110,116,117]

Tabelle 4.2: Darstellung von (*R*)-*O*-*tert*-Butyl-Serinol **190** und (*S*)-*O*-*tert*-Butyl-Serinol *ent*-**190**.

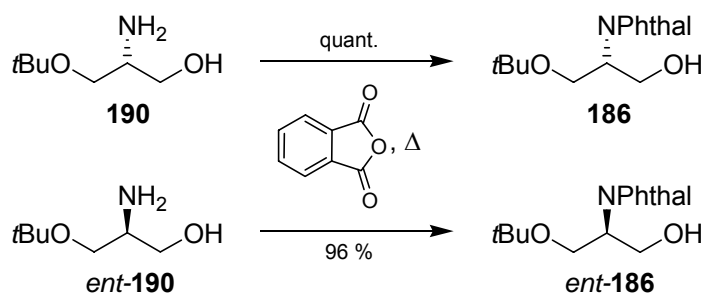
<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="text-align: center;">  </div> <div style="margin: 0 20px;"> $\xrightarrow[\text{oder LiAlH}_4]{\text{LiBH}_4}$ </div> <div style="text-align: center;">  </div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 10px;"> <div style="text-align: center;"> <p>(L)-Bis-<i>O</i><i>t</i>Bu-Serin 189 (D)-Bis-<i>O</i><i>t</i>Bu-Serin <i>ent</i>-189</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>(<i>R</i>)-<i>O</i><i>t</i>Bu-Serinol 190 (<i>S</i>)-<i>O</i><i>t</i>Bu-Serinol <i>ent</i>-190</p> </div> </div>					
#	Substrat	Reduktionsmittel	Produkt	Ausbeute [%]	Drehwert
1	189	5 Äq. LiBH ₄	190 ^[a]	46	[α] _D ²⁵ = 3.97 ^[c]
2	189	4 Äq. LiAlH ₄	190 ^[b]	90	[α] _D ²⁰ = 4.84 ^[d]
3	<i>ent</i> - 189	4 Äq. LiAlH ₄	<i>ent</i> - 190 ^[b]	83	[α] _D ²⁰ = -5.03 ^[d]

^[a]in THF, 1 Tag RT; ^[b]in THF, 2.5 Stunden Reflux; ^[c]c = 1.86 in DCM; ^[d]c = 1.85 in DCM.

Da der gewünschte Aminoalkohol aber auch nach mehrfachen Versuchen nur in einer Ausbeute von maximal 46 % erhalten wurde, entschied man sich, trotz der befürchteten baseninduzierten Racemisierung, auch Reduktionsversuche mit LAH durchzuführen.

Durch den Wechsel des Reagenzes konnte die Ausbeute an (*R*)-*O*-*tert*-Butyl-Serinol **190** auf 90 % gesteigert werden (Tabelle 4.2; #2). Weiterhin konnte mit LAH auch das enantiomere (*D*)-Bis(*O*-*tert*-Butyl)serin *ent*-**189** mit einer Ausbeute von 83 % in das (*S*)-*O*-*tert*-Butyl-Serinol *ent*-**190** überführt werden (Tabelle 4.2; #3). Dabei blieb die befürchtete Racemisierung, wie Vergleiche der Drehwerte der Reaktionsprodukte (Tabelle 4.2) mit der Literatur^[59] ($[\alpha]_{\text{D}}^{20}(\mathbf{190}) = 4.27, c = 1.85, \text{DCM}$) zeigen konnten, vollständig aus.

Zur Einführung der Phthalimidoylschutzgruppe erhitze man das *O*-*tert*-Butyl-Serinol **190** bzw. *ent*-**190** mit einer äquimolaren Menge Phthalsäureanhydrid bis zur Beendigung der Reaktionswasserentwicklung und erhielt dadurch das (*R*)-*O*-*tert*-Butyl-*N*-Phthal-Serinol **186** bzw. das (*S*)-*O*-*tert*-Butyl-*N*-Phthal-Serinol *ent*-**186** (Schema 4.9) in sehr guten Ausbeuten (quant. bzw. 96%).



Schema 4.9: Darstellung von (*R*)-*O*-*tert*-Butyl-*N*-phthal-Serinol **186** und (*S*)-*O*-*tert*-Butyl-*N*-phthal-Serinol *ent*-**186**.

5 **Synthese dekorierte Azabicyclo[3.3.0]octane als NK₁-Antagonisten**

In diesem Kapitel werden die Synthesen von vier Stereoisomeren eines Azabicyclo[3.3.0]octans und deren anschließende Dekoration mit pharmakophoren Gruppen beschrieben. Ziel der Arbeiten war die Synthese von Neurokinin-Antagonisten des Typs NK₁ für den Industriepartner *Solvay Pharmaceuticals GmbH* (Hannover).

Um die hier durchgeführten Arbeiten im größeren Kontext darzustellen, wird zunächst eine Einführung in das Gebiet der Neurokininforschung gegeben.

5.1 **Neurokinine und ihre Rezeptoren**

Neurokinine gehören zu der Peptidfamilie der Tachykinine, deren Vertreter im ganzen Tierreich vorkommen und als Neurotransmitter, Neuromodulatoren und Neuromediatoren wichtige biologische Funktionen übernehmen. Evolutionär gehören die Tachykinine unter den zahlreichen Familien der Neuropeptide zu den ältesten. So findet man sie sowohl in Insekten als auch in Weichtieren und Amphibien. Evolutionäre Sprünge werden innerhalb der Tachykininfamilie oft durch Wechsel der Aminosäure innerhalb des C-terminalen Endes der Sequenz dokumentiert. So trifft man bei nahezu allen Tachykininen, die in wirbellosen Tieren vorkommen, amidiertes Arginin als letzte Aminosäure innerhalb des C-terminalen Endes an (Bsp.: LomTK I **191** aus der Heuschrecke *Locusta migratoria*, Abbildung 5.1). Bei nahezu allen Tachykininen in Wirbeltieren findet man an dieser Stelle hingegen amidiertes Methionin. Von den über 40 bekannten Tachykininen kommen in Säugetieren und somit auch im Menschen drei vor,^[118] die als Neurokinine bezeichnet werden. Dies sind: Die Substanz P (SP) **192**, das Neurokinin A (NKA) **193** und das Neurokinin B (NKB) **194** (Abbildung 5.1).^[119]

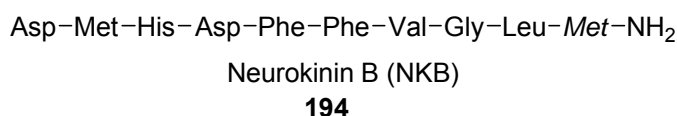
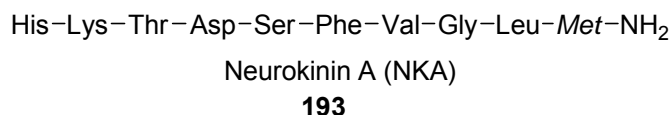
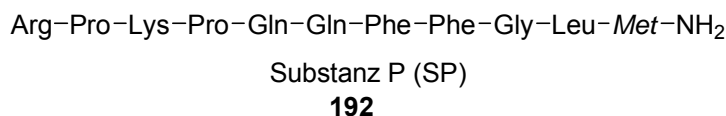
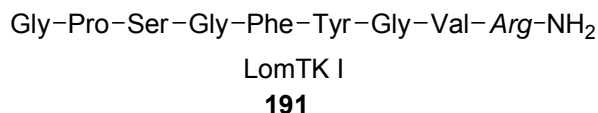


Abbildung 5.1: Einige Tachykinine.^[119,120]

Die Neurokinine SP **192** und NKA **193** sind im Körper des *Homo sapiens* an vielen Stellen anzutreffen und werden oft miteinander cosekretiert. So kommen sie sowohl im Zentralen Nervensystem (ZNS) und in den peripheren Nerven des Gastrointestinaltraktes als auch im Gewebe der Bronchien und der Lunge vor. SP **192** wurde auch in den peripheren Nerven der Blutgefäße und in Karzinoiden (Tumore des neuroendokrinen Systems) nachgewiesen. NKB **194** ist hingegen mit Ausnahme der Sekretion im Uterus schwangerer Frauen und minimaler Konzentrationen in anderen Geweben nur im ZNS anzutreffen.^[119-121]

Die biologischen Funktionen der Neurokinine werden durch drei G-Protein-gekoppelte Rezeptortypen vermittelt, die man als NK₁, NK₂ und NK₃ bezeichnet. Jedes der Neurokinine bindet vorzugsweise an einen dieser Rezeptortypen. SP **192** zeigt hierbei eine höhere Affinität für den NK₁-Typ, NKA **193** für den NK₂-Typ und NKB **194** für den NK₃-Typ.^[121] Die Verteilung der Rezeptortypen im menschlichen Körper geht dabei konform mit der Verteilung der Neurokinine. So trifft man NK₁-Rezeptoren weit verbreitet sowohl in der Peripherie als auch im ZNS an, während die NK₂-Rezeptoren hauptsächlich an den Harnwegen, im Gastrointestinaltrakt und an den Atemwegen lokalisiert sind. NK₃-Rezeptoren befinden sich hingegen hauptsächlich im ZNS.^[122] Die Neurokinine wirken an ihrem jeweiligen Rezeptor als Agonisten und sind an einer Vielzahl physiologischer und pathophysiologischer Prozesse beteiligt. Neuroanatomische Studien haben zum Beispiel gezeigt, dass SP **192** in Regionen des Gehirns vorkommt, die in die emotionale Verteidigung involviert sind. Es konnte auch gezeigt werden, dass sich der SP-Gehalt in diesen Hirnregionen nach der Einwirkung von Stress veränderte. Weiterhin führte die direkte Injektion von SP **192** in diese Hirnregionen

im Tierversuch zu einer Reihe von mit Angst verbundenen Verhaltensveränderungen und Reaktionen des Herz-Kreislaufsystems.^[123,124] Ferner zeigte SP **192** im Tierversuch bei parenteraler Verabreichung massive blutdrucksenkende und gefäßerweiternde Eigenschaften.^[119] Wurde SP **192** in die Nähe des Gastrointestinaltraktes verabreicht, steigerte sie im Tierversuch sowohl die Sekretionen innerhalb des Traktes als auch die Beweglichkeit des Traktes bis hin zum Auftreten von Magenkrämpfen.^[119] Abschließend gibt es sowohl *in vitro*- als auch *in vivo*-Beweise für die Wirkung von SP innerhalb des Immunsystems durch die Beeinflussung der B- und T-Zellenvermehrung, der Immunoglobulin-Sekretion und der Lymphozytenwanderung.^[119]

Daher kommt gerade der im Körper weit verbreiteten Substanz P **192** eine wichtige Rolle bei der Entstehung einer Vielzahl von Krankheitszuständen zu. So auch bei der Entstehung von Angstzuständen,^[123,124] Depressionen,^[123,124] Hypotonie,^[119] Emesis^[119] und neurogenen Entzündungen.^[119]

Da man bei Neurokininen wie bei anderen Neuropeptiden annahm, dass sie nur eine prädominierende Rolle unter pathologischen Bedingungen spielen, wenn die Systeme stark aktiviert oder überreguliert sind, ging man davon aus, dass Neurokininrezeptor-Antagonisten bei der Behandlung der oben angeführten Erkrankungen weniger Nebenwirkungen auslösen würden, als bereits existierende Wirkstoffe.^[124] Daher war seit Beginn der 1990er Jahre das Interesse der Pharmaindustrie speziell an der Synthese nichtpeptidischer NK₁-Antagonisten geweckt.

5.2 NK₁-Antagonisten

Zusammen mit der *Solvay Pharmaceuticals GmbH* wählten wir die zu synthetisierenden Substitutionsmuster der Azabicyclo[3.3.0]octane aufgrund von Strukturmotiven bereits existierender NK₁-Antagonisten und “molecular modelling“-Versuchen aus. Daher werden in diesem Kapitel einige Struktur motive nichtpeptidischer NK₁-Antagonisten vorgestellt, die bereits zum Beginn der Arbeiten (2002) bekannt waren.

Als erster nichtpeptidischer NK₁-Antagonist wurde 1991 CP-96,345 **195** (Abbildung 5.2) von dem Pharmakonzern *Pfizer* vorgestellt.^[125] CP-96,345 **195** erwies sich mit $IC_{50}(hNK_1) = 0.77 \text{ nM}$ als hoch affin bezüglich des humanen NK₁-Rezeptors.^[126] In der Folge wurde bei *Pfizer* versucht, die Wirksamkeit des Antagonisten **195** durch Variation des cyclischen Kerns (“Core“) als auch der pharmakophoren Seitenketten zu steigern. Ausgedehnte Struktur-Aktivitäts-Untersuchungen (SAR) zeigten, dass der bicyclische Chinuclidin-Core durch einen Piperidinring und die Benzhydrylgruppe durch eine Phenylgruppe ersetzt werden konnte.^[127] Der durch diese strukturellen Vereinfachungen erhaltene NK₁-Antagonist CP-99,994 **196** (Abbildung 5.2) zeigte gegenüber CP-96,345 **195** sogar eine verbesserte inhibitorische Wirkung ($IC_{50}(hNK_1) = 0.5 \text{ nM}$).^[128,129] CP-99,994 **196** befand sich 2000 in der klinischen Erprobungsphase II gegen durch Cisplatin-Chemotherapie ausgelöste Emesis, scheiterte dort aber wahrscheinlich aufgrund seiner Interaktion mit Ca^{2+} -Kanälen, die wie bei CP-96,345 **195**^[130] schädigende Effekte im Herzgefäßsystem hervorruft.^[131]

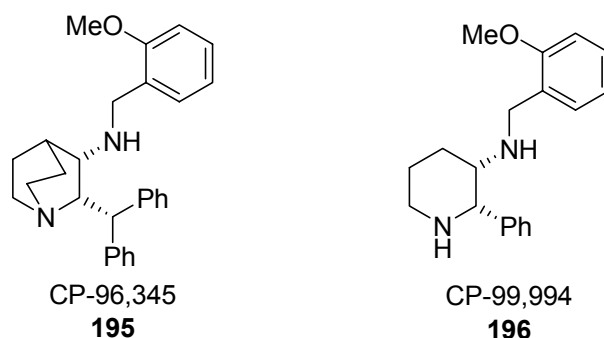


Abbildung 5.2: Von *Pfizer* entwickelte NK₁-Antagonisten.

In Anlehnung an die von *Pfizer* entwickelten Strukturen startete der Pharmakonzern *Merck Sharp & Dohme* 1994 seine Forschung zu NK₁-Antagonisten. Da man vermutete, dass die Affinität der NK₁-Antagonisten **195** und **196** bezüglich der Ca^{2+} -Kanäle entscheidend von der Basizität der sekundären Aminfunktionen und der elektronischen Struktur der

Aminseitenkette beeinflusst wird, modifizierte man diese Funktionalitäten sukzessiv.^[131] Zuerst wurde in der Modifikation L-733,060 **197** (Abbildung 5.3) die elektronenreiche, basische Methoxybenzylaminoseitenkette durch eine elektronenarme, nicht basische Bis-Trifluormethylbenzyloxykette ersetzt. L-733,060 **197** zeigte bei einer nur leicht verringerten antagonistischen NK₁-Aktivität ($IC_{50}(hNK_1) = 1.0 \text{ nM}$) nur noch eine moderate Affinität für Ca²⁺-Kanäle ($IC_{50}(\text{Ca}^{2+}\text{-Kanal}) = 760 \text{ nM}$).^[132] Die Ca²⁺-Kanal-Affinität konnte anschließend bei nahezu gleicher NK₁-Aktivität durch die Einführung eines Amidsubstituenten am Piperidinstickstoff in der Modifikation L-736,281 **198** (Abbildung 5.3) auf $IC_{50}(\text{Ca}^{2+}\text{-Kanal}) = 30 \text{ }\mu\text{M}$ verringert werden.^[133]

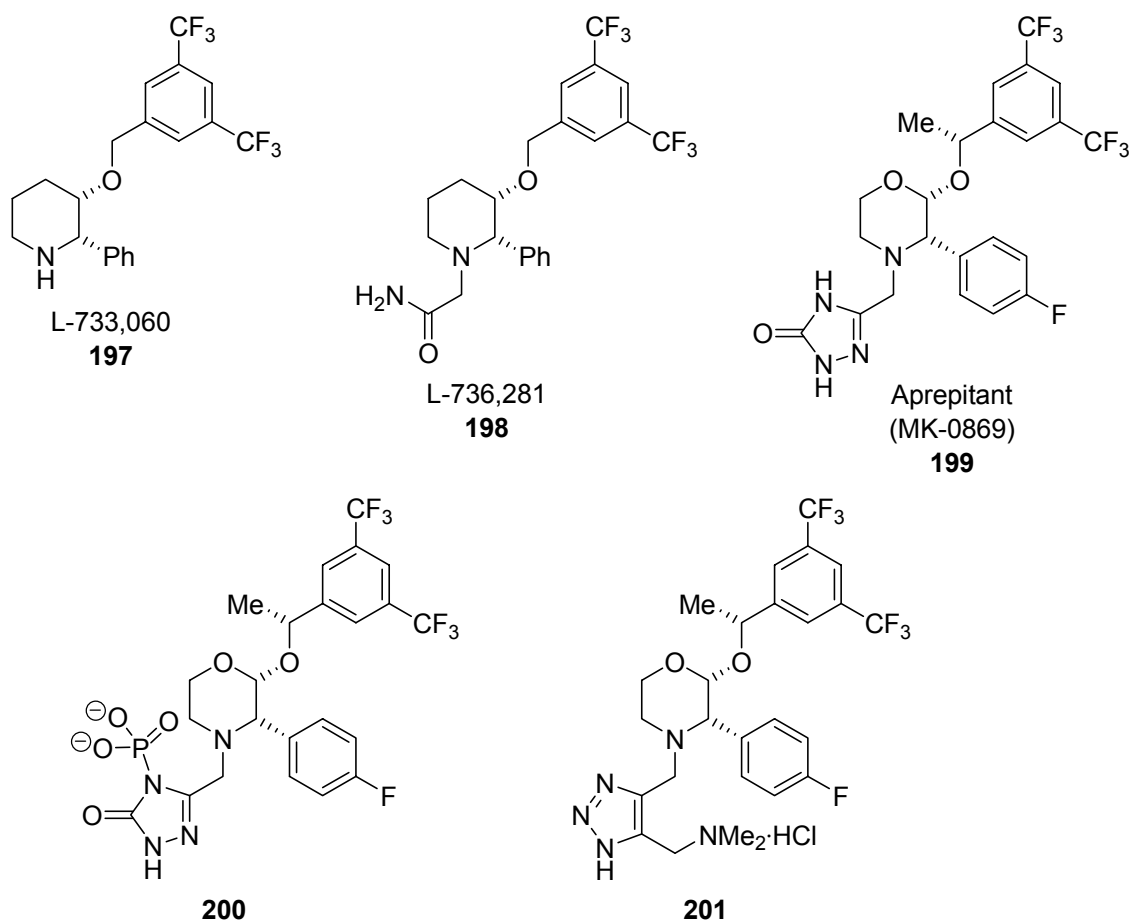


Abbildung 5.3: Von Merck Sharp & Dohme entwickelte NK₁-Antagonisten.

Aufbauend auf diesen initialen Erkenntnissen gelang Merck Sharp & Dohme durch ausgedehnte SAR-Studien die Entwicklung des ersten 2003 von der FDA für die Behandlung von Cisplatin induzierter Emesis zugelassenen NK₁-Antagonisten Aprepitant (Emend®, MK-0869) **199** (Abbildung 5.3). Aprepitant **199** zeichnet sich durch extrem hohe antagonistische NK₁-Aktivität ($IC_{50}(hNK_1) = 0.09 \text{ nM}$) und lange Wirkungsdauer aus.^[128]

5.3 Syntheseplan

Aus den in Kapitel 5.21.1 angeführten Beispielen konnten Schlussfolgerungen zu Strukturelementen getroffen werden, die sich bisher bei der Synthese cyclischer und bicyclischer NK₁-Antagonisten bewährt hatten. Dies sind:

1. Piperidin- und Pyrrolidinringe als Cores für die Präsentation von pharmakophoren Seitenketten.
2. Die *cis*-Anordnung von pharmakophoren Seitenketten an der α - und β -Position zum Ringstickstoff^[132,145] bzw. die *cis*-Verknüpfung von bicyclischen Ring-systemen.^[136,137,144]
3. Als pharmakophore Seitenketten: Phenylgruppen; Aromaten, die in *para*-Position mit Halogenen^[128,146] (Fluor, Chlor) oder in *ortho*-Position mit Methoxygruppen substituiert sind; Bis-(*meta*-trifluormethyl)-benzyleinheiten; Triazolylgruppen.

Da all diese Punkte mit der von *M. Reggelin* entwickelte Methode zur asymmetrischen Synthese hochsubstituierter Aza(oligo)cyclen vereinbar sind, wurde schon Ende der 1990er Jahre in Kooperation mit der *Solvay Pharmaceuticals GmbH* versucht, die Methode auf die Synthese cyclischer und bicyclischer NK₁-Antagonisten zu übertragen. So gelang *T. Heinrich* während seiner Promotion die Synthese zweier nanomolar wirksamer NK₁-Antagonisten **204** und **205** (Abbildung 5.5).^[59]

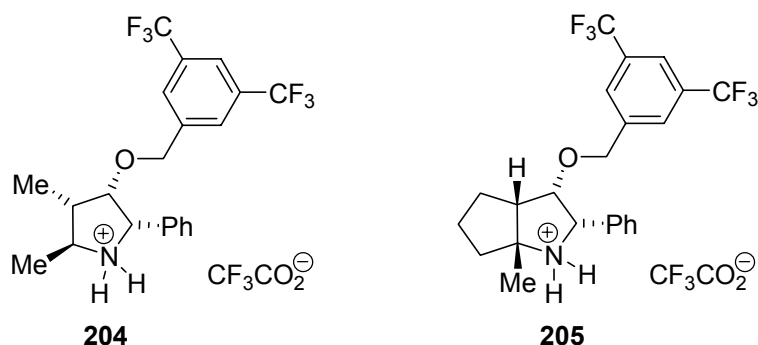
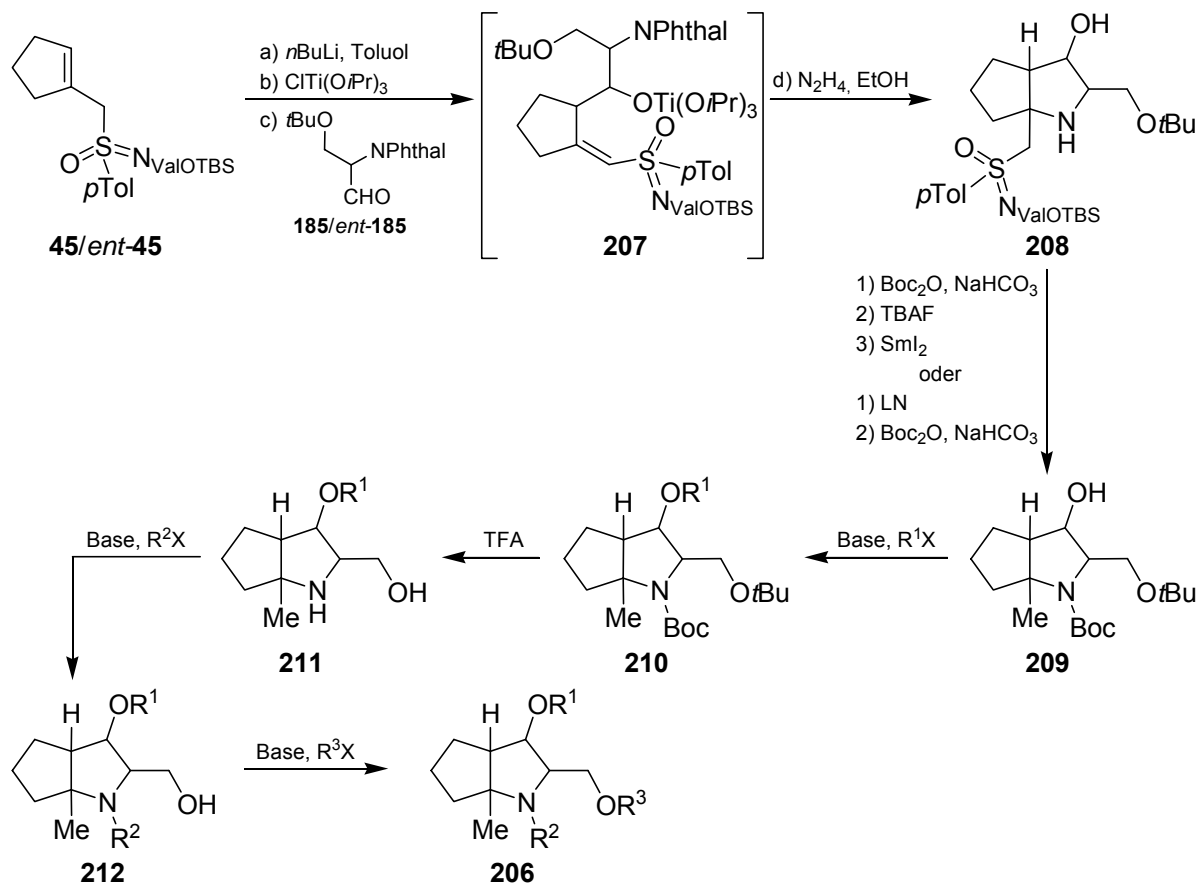


Abbildung 5.5: Pyrrolidin **204** und Azabicyclo[3.3.0]octan **205**.

Weder das Pyrrolidin **204** ($IC_{50}(\text{Meerschweinchen-NK}_1) = 63 \text{ nM}$) noch das Azabicyclo[3.3.0]octan **205** ($IC_{50}(\text{Meerschweinchen-NK}_1) = 380 \text{ nM}$) zeigte allerdings die gewünschte sehr große NK₁-Affinität. Deshalb plante man SAR-Studien an den Azabicyclo[3.3.0]octanen **206** (Schema 5.1) durchzuführen, die konformativ eingeschränkter sind als die analogen monocyclischen Pyrrolidine.

Für die Synthese der Zielverbindungen **206** plante man, zuerst die Azabicyclo[3.3.0]octan-Cores **208** über Reaktionen der Cyclopentenylmethylsulfoximine **45/ent-45** mit enantiomerenreinen *O*-*tert*-Butyl-*N*-phthal-geschützten Serinalen **185/ent-185** in γ -Hydroxyalkylierungs-Cyclisierungs-Sequenzen nach *M. Reggelin* darzustellen (Schema 5.1, siehe hierzu auch Kapitel 2.2 und 2.3).



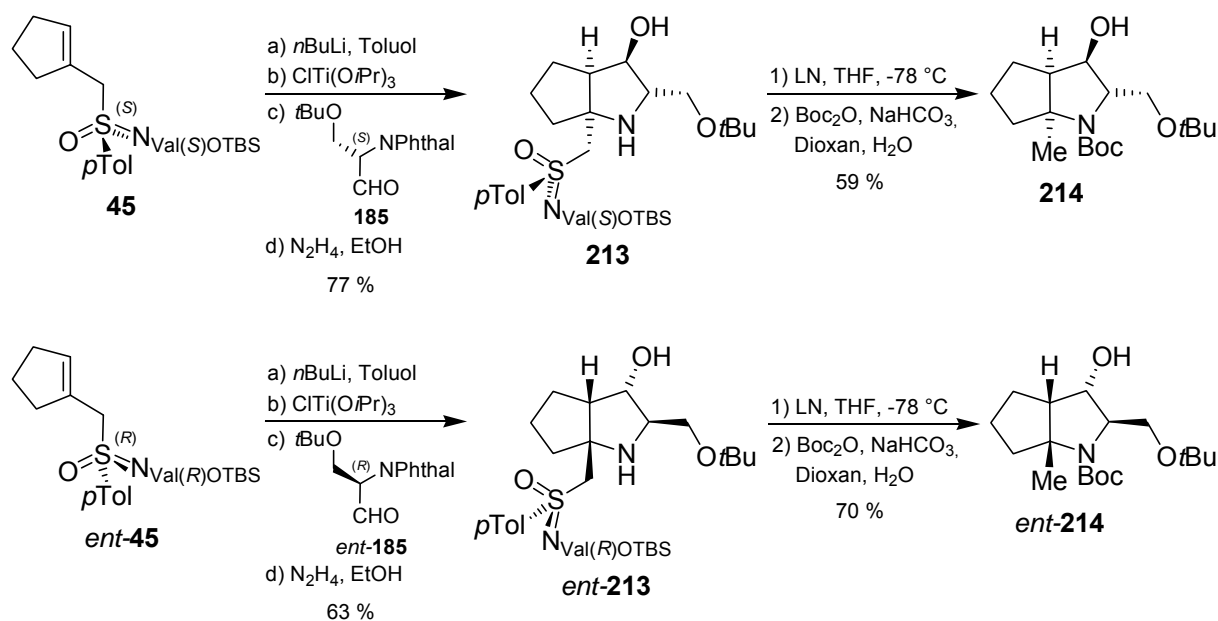
Schema 5.1: Synthesepfad für die Darstellung der Azabicyclo[3.3.0]octane **206**.

Die nach der Schützung des Ringstickstoffs mit einer Boc-Schutzgruppe und der Entfernung des Sulfoximins mit Samariumdiodid bzw. Lithiumnaphthalenid (LN) (siehe hierzu auch Kapitel 2.4) erhaltenen Azabicyclo[3.3.0]octane **209** sollten an der primären Hydroxygruppe funktionalisiert werden. Nach der Abspaltung der *tert*-Butyl- und der Boc-Schutzgruppe von den monofunktionalisierten Bicyclen **210** mit Trifluoressigsäure (TFA) wollte man durch aufeinander folgende Funktionalisierung der freigesetzten Amin- und Hydroxyfunktion die Synthesesequenz der jeweiligen Zielverbindung **206** abschließen (Schema 5.1).

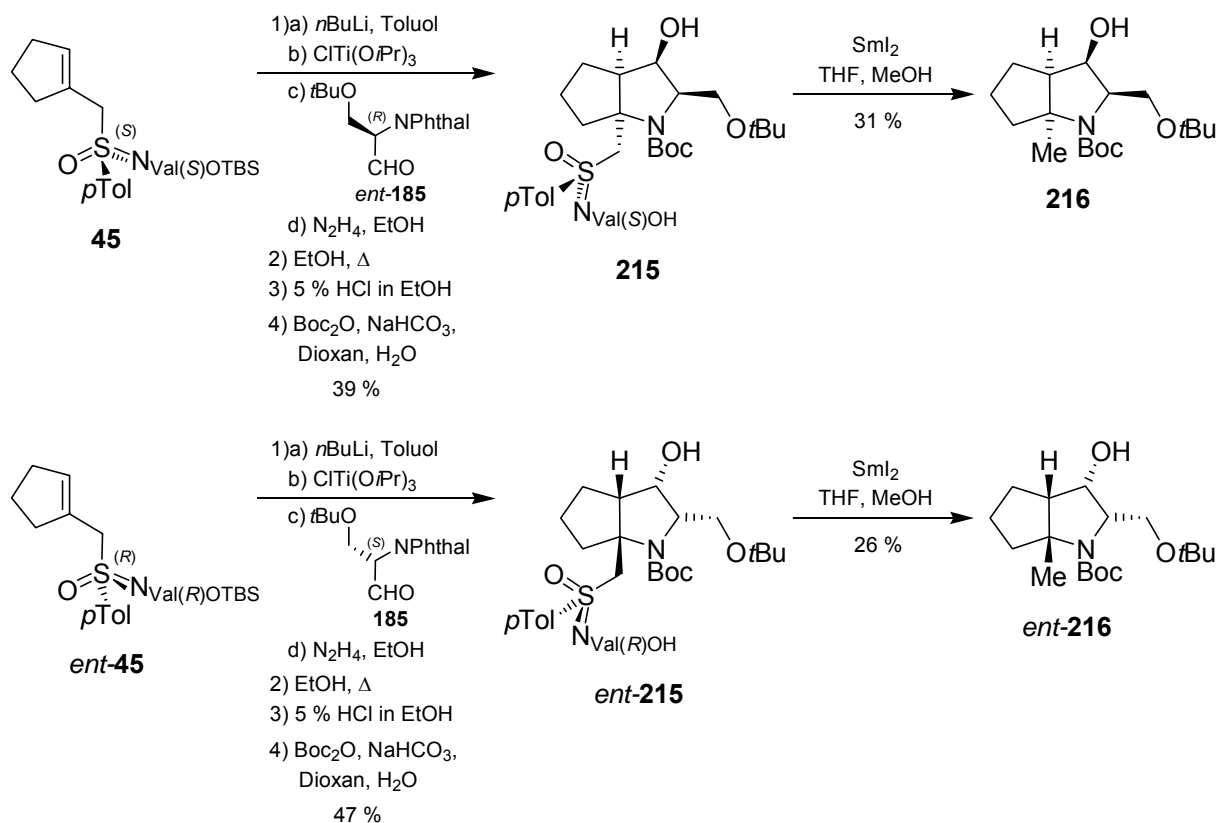
Die für diese Studien erforderlichen, mit pharmakophoren Seitenketten versehenen Azabicyclo[3.3.0]octane **206** sollten im Rahmen der Promotionen von *P. Bühle*,^[68] *S. Slavik*^[23] und der vorliegenden Arbeit synthetisiert, charakterisiert und der *Solvay Pharmaceuticals GmbH* für *in vitro*-Tests übergeben werden.

5.4 Darstellung der Azabicyclo[3.3.0]octan-Cores

Da zu Beginn des Projektes die “molecular modelling“-Versuche der *Solvay Pharmaceuticals GmbH* noch nicht abgeschlossen waren, wusste man noch nicht, welche der vier Konfigurationsmuster eines Azabicyclus, die durch die Reaktion der Cyclopentenylmethylsulfoximine **45** und *ent*-**45** mit enantiomerenreinen *O*-*tert*-Butyl-*N*-phthal-geschützten Serinalen **185**/*ent*-**185** dargestellt werden können, für die Synthese der NK₁-Antagonisten benötigt wurden. Daher wurden alle Azabicyclo[3.3.0]octan-Cores synthetisiert, um flexibel auf die Ergebnisse der “molecular modelling“-Versuche des Industriepartners reagieren zu können. Die Darstellung der Cores **214**, *ent*-**214**, **216** und *ent*-**216** wurde von *P. Böhle*^[68] und *S. Slavik*^[23] in γ -Hydroxyalkylierungs-Cyclisierungs-Sequenzen nach *M. Reggelin* (siehe hierzu auch Kapitel 2.2 und 2.3) und unter Anwendung von Standarddesulfurierungsmethoden (siehe hierzu auch Kapitel 2.4) durchgeführt (Schema 5.2, Schema 5.3).

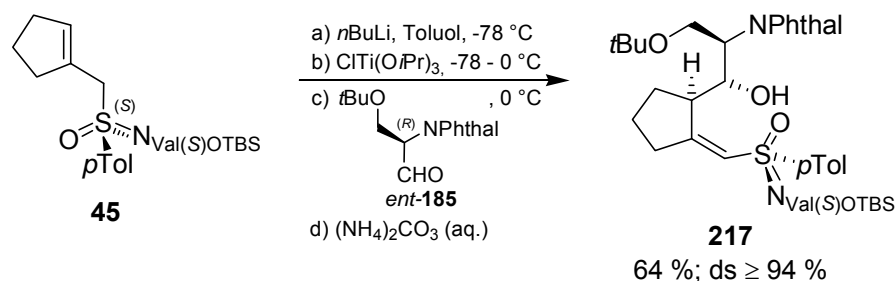


Schema 5.2: Synthese der Azabicyclo[3.3.0]octan-Cores **214** und *ent*-**214**.



Schema 5.3: Synthese der Azabicyclo[3.3.0]octan-Cores **216** und *ent*-**216**.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde hingegen die “one pot“-Sequenz zum Bicyclus **215** auf der Stufe des γ -Hydroxyalkylierungsproduktes **217** abgebrochen, um die Diastereoselektivität der γ -Hydroxyalkylierung bestimmen zu können (Schema 5.4). Danach konnte festgestellt werden, dass auch in dieser Reaktion die Cram-Selektivität des Aminoaldehyds *ent*-**185** vollständig durch das Sulfoximinauxiliar überkompensiert wurde. Wie ein ¹H-NMR-Spektrum des Rohproduktes zeigen konnte, bildete sich diastereoselektiv (*ds* \geq 94 %) das anti-Cramprodukt **217**. Nach flashchromatographischer Aufreinigung erhielt man das γ -Hydroxyalkylierungsprodukt **217** in guter Ausbeute von 64 %.



Schema 5.4: Synthese des γ -Hydroxyalkylierungsproduktes **217**.

Des Weiteren wurde versucht, die Aufreinigung der Rohprodukte der γ -Hydroxyalkylierungs-Cyclisierungs-Sequenzen zu vereinfachen. *P. Böhle*^[68] konnte per flashchromatographischer Aufreinigung den Bicyclus **213** in einer Ausbeute von 77 % isolieren. Die Aufreinigung des Azabicyclus **213** gelang in dieser Arbeit auch durch Umkristallisation aus Diethylether. Allerdings ließ die Ausbeute (51 %) trotz guten Umsatzes des Alkenylsulfoximins **45** zum Bicyclus **213** (Rohprodukt-¹H-NMR: ca. 70 %) zu wünschen übrig. Daher bleibt die Flashchromatographie die Methode der Wahl zur Aufreinigung der Bicyclen.

5.5 Anbindung pharmakologisch interessanter Gruppen

Von den vier desulfurierten Azabicyclo[3.3.0]octan-Cores **214**, *ent*-**214**, **216** und *ent*-**216** wurden die diastereomeren Azabicyclo[3.3.0]octane **214** und *ent*-**216** für die Anbindung pharmakologisch interessanter Gruppen ausgewählt.

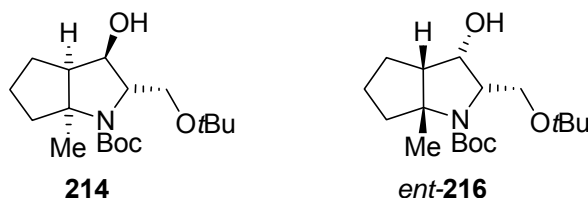


Abbildung 5.6: Für die Anbindung pharmakologisch interessanter Gruppen ausgewählte Azabicyclo[3.3.0]octane.

Aufgrund der “molecular modelling“-Studien (*Solvay Pharmaceuticals*) und bereits bekannter Substitutionsmuster pharmakophorer Gruppen von NK₁-Antagonisten entschied man sich für SAR-Studien der in Abbildung 5.7 gezeigten Verbindungen **218** - **225**. Dabei sollten die Hydroxygruppen und die *tert*-Butyloxygruppe der Azabicyclo[3.3.0]octane **214** und *ent*-**216** mit einer *para*-Chlorbenzyl- oder einer *N*-Benzylaminoethylgruppe funktionalisiert werden. Für die Dekoration des Ringstickstoffs war hingegen eine Benzylgruppe oder eine Triazolyleinheit (entweder Triazolylethyl oder Triazolylacetyl) vorgesehen.

Die für diese Studien erforderlichen, mit pharmakophoren Seitenketten versehenen Azabicyclo[3.3.0]octane sollten im Rahmen der Dissertationen von *P. Bühle*^[68] (**218**, **220**) und *S. Slavik*^[23] (**219**, **221**) und der vorliegenden Arbeit (**222** - **225**) synthetisiert und charakterisiert werden.

Im Rahmen dieses Kapitels werden die Synthesen zur Darstellung der Zielverbindungen **222**, **223**, **224** und **225** besprochen.

Auf die von *P. Bühle* und *S. Slavik* zu synthetisierenden Verbindungen wird in diesem Kapitel nur in Form von zwei in dieser Arbeit durchgeführten initialen Vorversuchen eingegangen. Die Endergebnisse von *P. Bühle* und *S. Slavik* werden dann im Folgekapitel noch kurz aufgeführt.

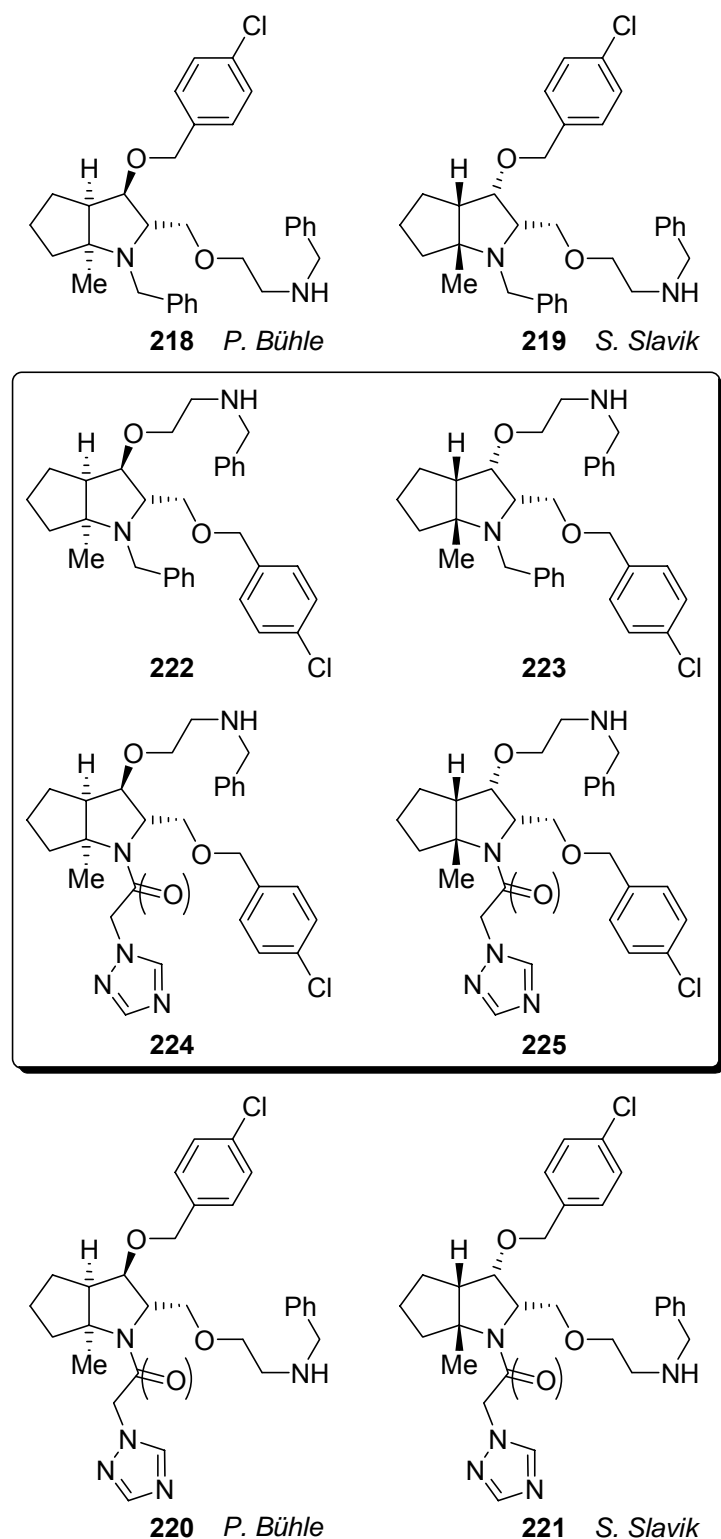
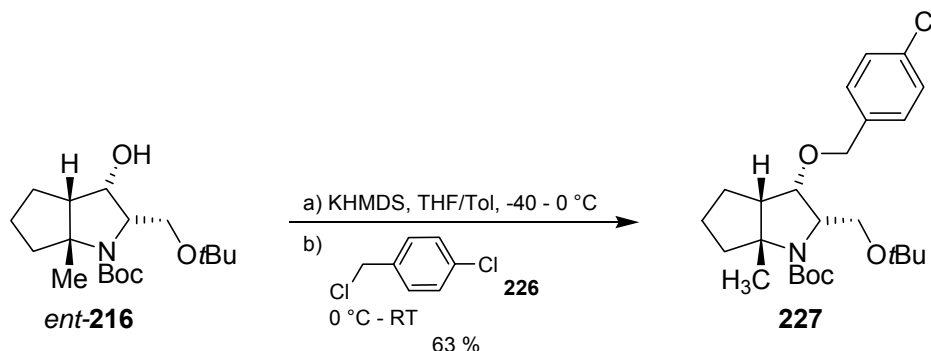


Abbildung 5.7: Für *in vitro*-Tests vorgesehene Azabicyclo[3.3.0]octane ((=O): Carbonylgruppe optional. Die eingerahmten Verbindungen sind Synthesziele der vorliegenden Arbeit).

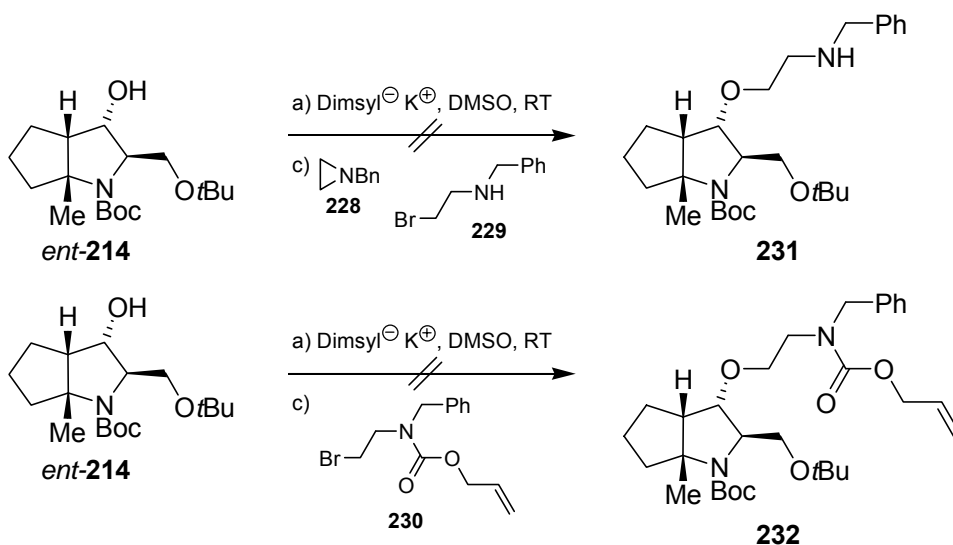
5.5.1 Funktionalisierung des sekundären Alkohols

In einem Vorversuch zu den von *P. Böhle* und *S. Slavik* zu synthetisierenden Verbindungen konnte die sekundäre Hydroxygruppe des Azabicyclo[3.3.0]octans **ent-216** nach Deprotonierung mit KHMDS in befriedigender Ausbeute (63 %) mit Chlorbenzylchlorid **226** zum Chlorbenzylether **227** umgesetzt werden (Schema 5.5).



Schema 5.5: Veretherung der sekundären Hydroxygruppe von **ent-216** mit Chlorbenzylchlorid.

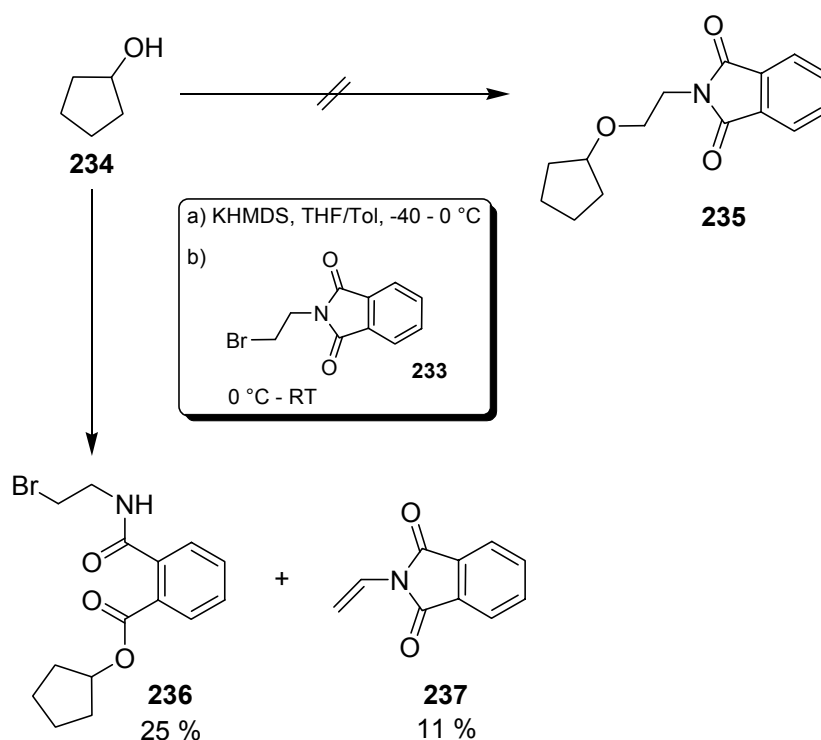
Viel schwieriger gestaltete sich die Einführung einer *N*-Benzylaminoethylgruppe an dieser Position. So misslang *S. Slavik*^[23] nach der Deprotonierung der Hydroxygruppe des Azabicyclo[3.3.0]octans **ent-214** (Modellsubstanz für den enantiomeren Azabicyclus **214**) mit Dimsyl-Kalium sowohl die Veretherung mit einer Mischung aus *N*-Benzylaziridin **228** und *N*-Benzylaminoethylbromid **229** als auch mit *N*-Allyloxycarbonyl-*N*-benzylaminoethylbromid **230** (Schema 5.6).



Schema 5.6: Versuche von *S. Slavik* zur Einführung einer *N*-Benzylaminoethylgruppe an der sekundären Hydroxygruppe des Azabicyclo[3.3.0]octans **ent-214**.

Da oben gezeigt werden konnte, dass eine Veretherung der sekundären Hydroxygruppe mit der sterisch recht anspruchsvollen Chlorbenzylgruppe möglich ist, ging man davon aus, dass die Reaktionsträgheit der deprotonierten Hydroxygruppe gegenüber den Amin-haltigen Elektrophilen von elektronischen Effekten der Aminfunktion ausgelöst wurde. In dieser Arbeit versuchte man daher zuerst, durch die Einführung einer Phthal-Schutzgruppe oder von Trimethylsilylschutzgruppen, möglichst viel Elektronendichte von der Aminfunktion des Elektrophils zu nehmen.

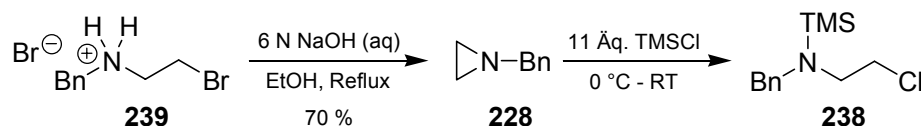
Für einen Funktionalisierungstest mit *N*-Phthalaminoethylbromid **233** wählte man Cyclopentanol **234** als Modellsubstanz, welches man vor der Zugabe des Elektrophils mit KHMDS deprotonierte (Schema 5.7).



Schema 5.7: Funktionalisierungstest mit *N*-Phthalaminoethylbromid **233** an Cyclopentanol **234**.

Anstelle des gewünschten Cyclopentyl-*N*-Phthalaminoethylethers **235** erhielt man allerdings durch Öffnung des Imids **233** durch den deprotonierten Alkohol **234** das einseitig geöffnete Cyclopentyl-2-(2-bromoethylcarbamoyl)benzoat **236** und durch eine Eliminierungsreaktion das *N*-Vinylphthalimid **237**. Daher schied das Reagenz **233** für die Funktionalisierung der Azabicyclen *ent*-**216** und **214** aus.

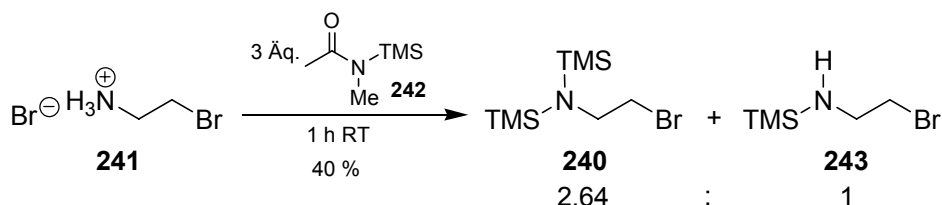
Als TMS-geschütztes Elektrophil sollte *N*-Benzyl-*N*-trimethylsilylaminoethylchlorid **238** zum Einsatz kommen. Dessen Synthese konnte über die Cyclisierung von *N*-Benzyl-*N*-bromethylammoniumbromid **239** mit 6 N Natronlauge in Ethanol zum *N*-Benzylaziridin^[147] **228** (70 %) und die anschließende Ringöffnung des Aziridins **228** mit Trimethylsilylchlorid verwirklicht werden (Schema 5.8).



Schema 5.8: Synthese von *N*-Benzyl-*N*-Trimethylsilylaminoethylchlorid.

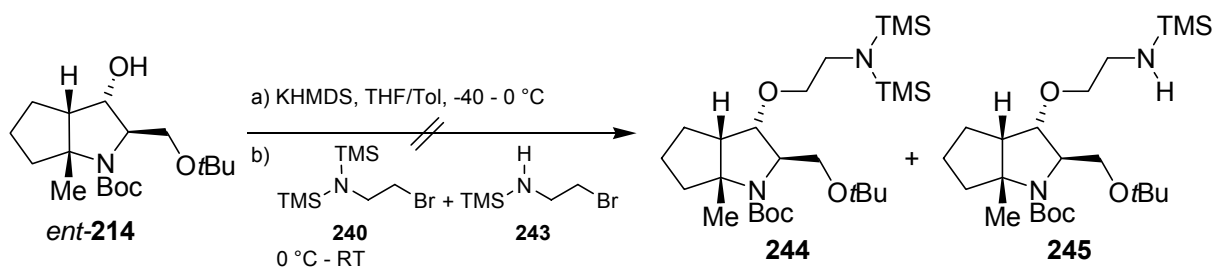
Die Verbindung **238** erwies sich allerdings als derart instabil (ca. 33 % Zersetzung über Nacht in abs. Deuterochloroform), dass keine genaue Angabe zur Ausbeute gemacht werden konnte und von einer weiteren Verwendung abgesehen wurde.

Als nächstes sollte *N,N*-Bis-Trimethylsilylaminoethylbromid **240** auf seine Tauglichkeit als Elektrophil untersucht werden. Dessen Darstellung aus *N*-Bromethylammoniumbromid **241** mit *N*-Methyl-*N*-Trimethylsilylacetamid **242** als Silylierungsreagenz^[148] gelang allerdings nach der destillativen Aufreinigung aufgrund der geringen Siedepunktunterschiede der Substanzen nur als Mischung mit *N*-Trimethylsilylaminoethylbromid **243** (*N,N*-Bis-Trimethylsilylaminoethylbromid **240**/ *N*-Trimethylsilylaminoethylbromid **243** = 2.64:1) in einer Ausbeute von 40 % (Schema 5.9).



Schema 5.9: Darstellung einer Mischung der Trimethylsilylaminoethylbromide **240/243**.

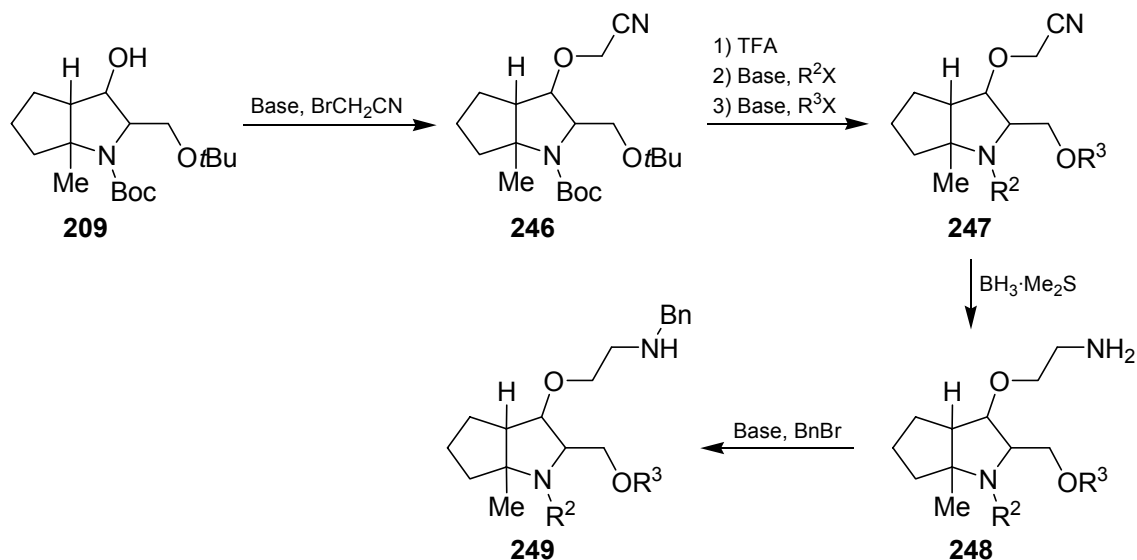
In einem Funktionalisierungsexperiment erwies sich die Mischung der Trimethylsilylaminoethylbromide **240** und **243** aber als unreaktiv gegenüber dem deprotonierten Azabicyclo[3.3.0]octan *ent*-**214** (Schema 5.10).



Schema 5.10: Funktionalisierungsversuch am Azabicyclus *ent-214* mit der Mischung der Trimethylsilylaminoethylbromide **240** und **243**.

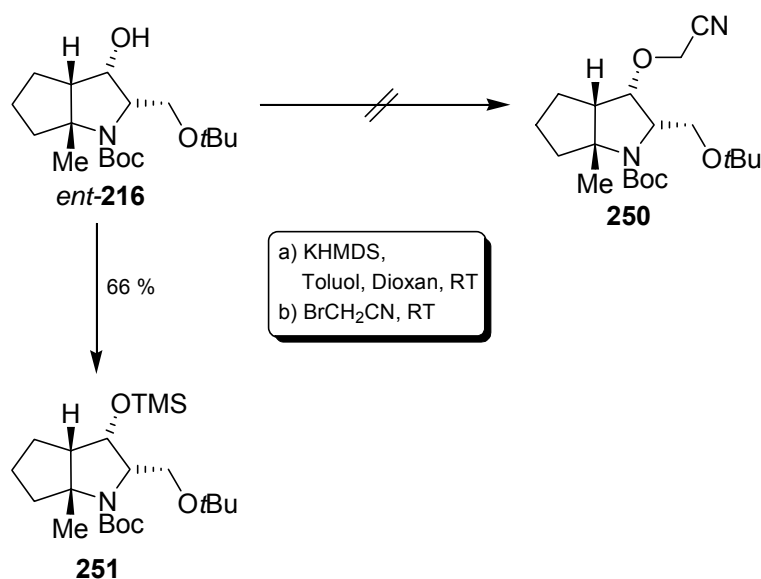
Nach der Serie von Misserfolgen bei Versuchen zur direkten Einführung einer Aminoethylgruppe stellte man die Versuche hierzu ein und versuchte sich an der indirekten Erzeugung der gewünschten pharmakophoren Gruppe.

Als eine Variante wurde die Einführung eines Methylcyanidsubstituenten^[149-151] über die Reaktion der deprotonierten Azabicyclo[3.3.0]octan-Cores **209** mit Bromacetonitril angedacht (Schema 5.11). Nach der Abspaltung der Schutzgruppen mit Trifluoressigsäure und der Funktionalisierung mit den pharmakophoren Gruppen R² und R³ wollte man die Nitrilgruppe der Cyanomethylether **247** mit Borandimethylsulfid-Komplex^[149] zu den Aminoethylethern **248** reduzieren. Die Einführung einer Benzylgruppe am freien Amin sollte die Synthesesequenz zu den mit der gewünschten pharmakophoren Gruppe dekorierten Azabicyclo[3.3.0]octanen **249** abschließen.



Schema 5.11: Synthesepfad zur indirekten Erzeugung einer *N*-Benzylaminoethylgruppe über die Einführung von Methylcyanidsubstituenten.

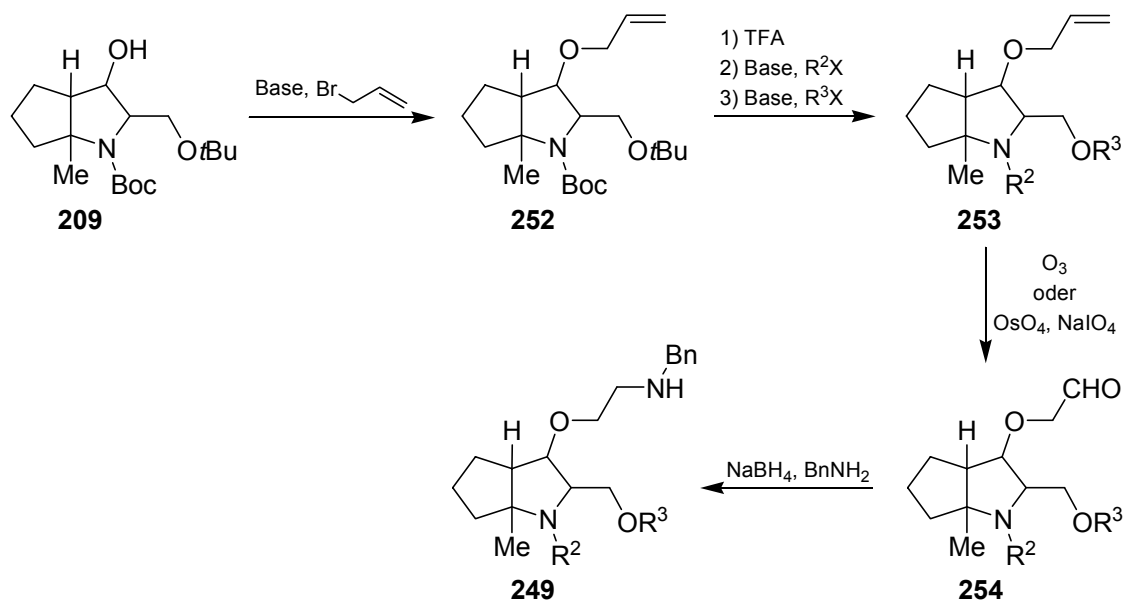
Nach der Deprotonierung des Azabicyclo[3.3.0]octans *ent*-**216** mit KHMDS und der Reaktion mit Bromacetonitril konnte tatsächlich ein Umsatz der Verbindung *ent*-**216** detektiert werden. Die Analytik des Reaktionsproduktes zeigte aber, dass es sich hierbei nicht um den Methylcyanid-substituierten Azabicyclus **250** sondern um den TMS-Ether **251** handelte (Schema 5.12). Offensichtlich besitzt auch Bromacetonitril gegenüber dem Anion des Azabicyclo[3.3.0]octans *ent*-**216** eine derart geringe Reaktivität, dass das Anion letztendlich mit bei der Deprotonierung entstandenem HMDS in einer nukleophilen Substitutionsreaktion unter Abspaltung einer Trimethylsilylgruppe reagierte.



Schema 5.12: Versuch zur Einführung einer Methylcyanidgruppe an der sekundären Hydroxygruppe.

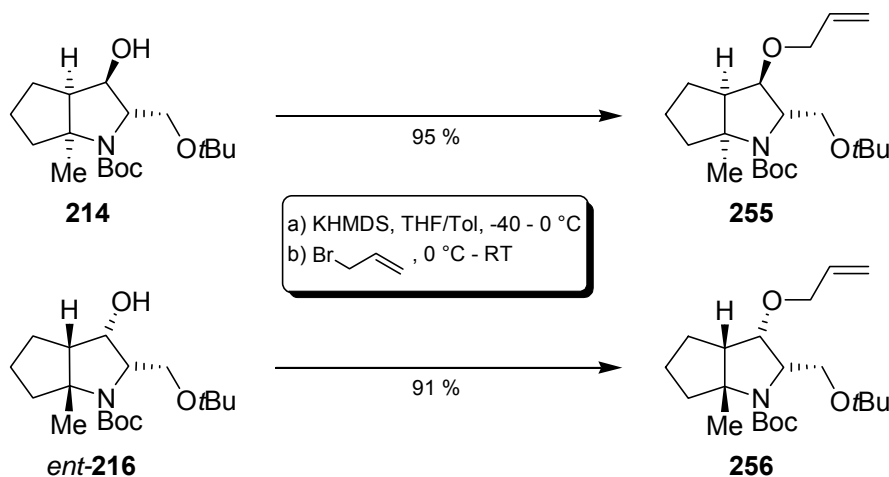
Führte man die Reaktion hingegen mit Kaliumhydrid als Base durch, konnte man keinerlei Umsatz erkennen. Daher wurde auch die Synthesesequenz über die Einführung eines Methylcyanidsubstituenten verworfen.

Letztendlich kam man zu dem Schluss, dass es am besten wäre, jegliche Stickstoff-haltige Gruppierung bei der primären Substitution des sekundären Alkohols zu meiden. Deshalb entschloss man sich zur Substitution der Azabicyclo[3.3.0]octan-Cores **209** mit einer Allylgruppe, die nach der Einführung der restlichen pharmakophoren Gruppen über Ozonolyse oder die Lemieux-Johnson-Reaktion zu den Aldehyden **254** gespalten werden sollten. Als Abschluss der Synthesesequenz war die reduktive Aminierung mit Natriumborhydrid und Benzylamin zu den mit der gewünschten pharmakophoren Gruppe dekorierten Azabicyclo[3.3.0]octanen **249** vorgesehen (Schema 5.13).



Schema 5.13: Synthesepfad zur indirekten Erzeugung einer *N*-Benzylaminoethylgruppe über die Einführung von Allylsubstituenten.

Tatsächlich verlief die Allylierung der Azabicyclo[3.3.0]octan-Cores **214** und *ent*-**216** zu den Allylethern **255** und **256** problemlos in sehr guten Ausbeuten von 95 % bzw. 91 % (Schema 5.14).

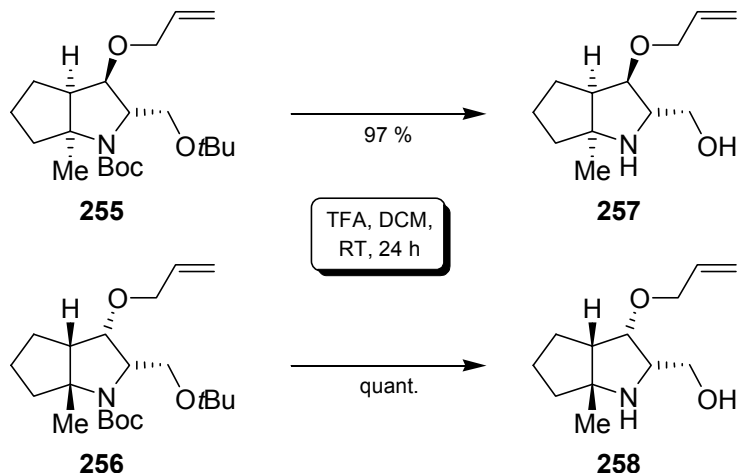


Schema 5.14: Veretherung der sekundären Hydroxygruppe mit Allylbromid.

Gemäß des Synthesepfades zur indirekten Erzeugung einer *N*-Benzylaminoethylgruppe über die Einführung von Allylsubstituenten (siehe Schema 5.13) werden in den folgenden Kapiteln vor der Umwandlung der Allylgruppe die Einführung der restlichen pharmakophoren Gruppen besprochen.

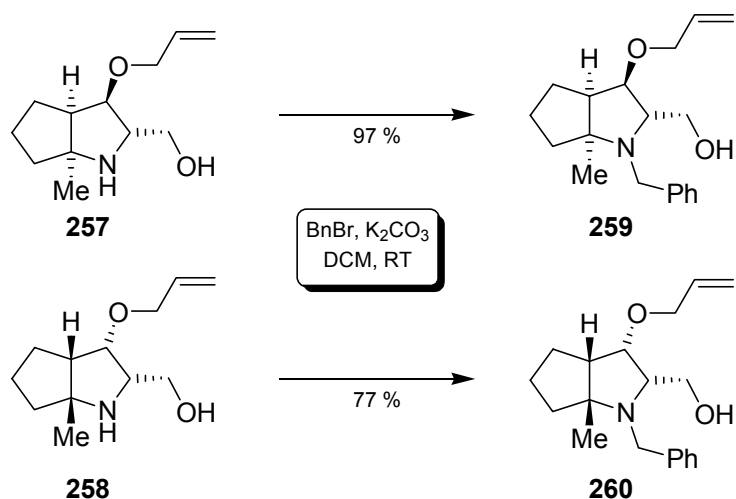
5.5.2 Entschützung und Funktionalisierung des Ringstickstoffs

Die Abspaltung der Boc- und der *tert*-Butylschutzgruppe von den Allylethern **255** und **256** gelang mit Trifluoressigsäure (TFA)^[152,153] im großen Überschuss (40 Äq.) binnen eines Tages (Schema 5.15).



Schema 5.15: Abspaltung der Boc- und der *tert*-Butylschutzgruppe von den Allylethern **255** und **256**.

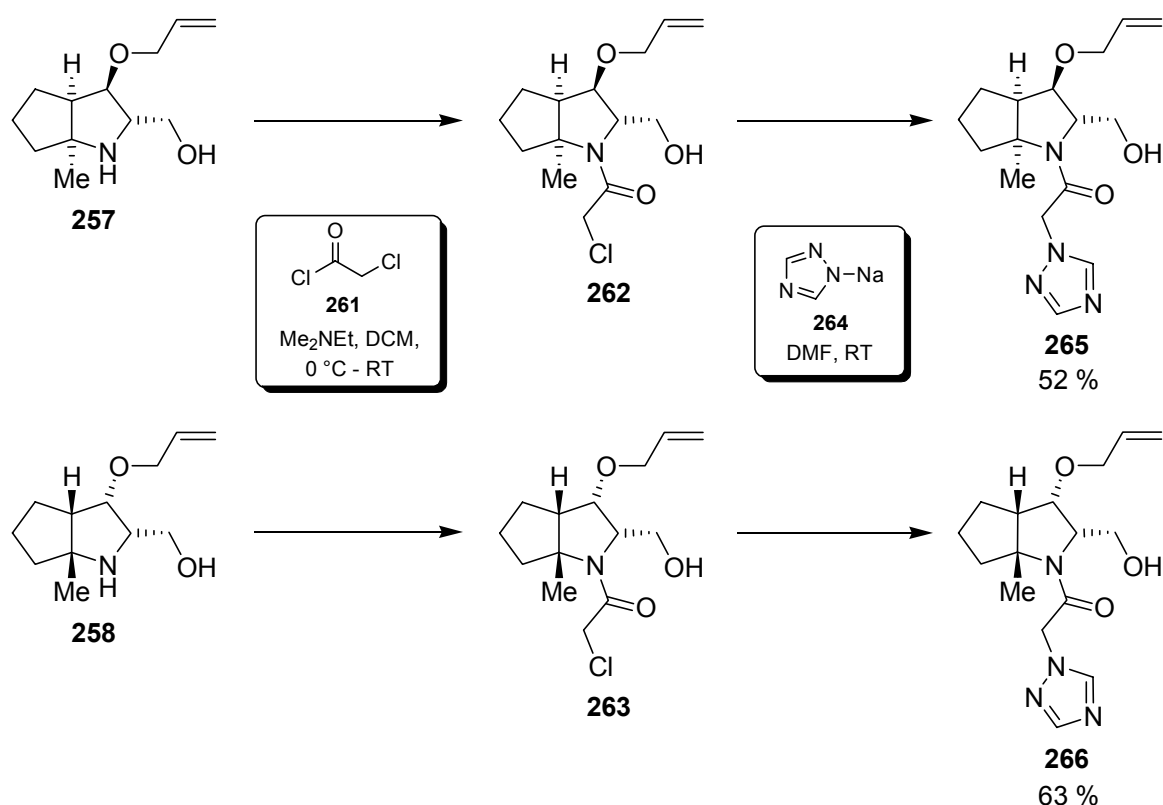
Die so in sehr guten Ausbeuten von 97 % bzw. quant. erhaltenen Azabicyclo[3.3.0]-octane **257** und **258** konnten selektiv am Ringstickstoff divers funktionalisiert werden. Die Einführung einer Benzylgruppe gelang durch Reaktion mit Benzylbromid und Kaliumcarbonat als Hilfsbase^[154] (Schema 5.16).



Schema 5.16: Einführung der *N*-Benzylgruppe am Ringstickstoff der Azabicyclen **257** und **258**.

Der benzylierte Azabicyclus **259** wurde nach Entfernung von überschüssigem Benzylbromid durch Codestillation mit Toluol in sehr guter Ausbeute (97 %) erhalten. Die Ausbeute am über flashchromatographische Trennung isolierten benzylierten Bicyclus **260** (77 %) ließ demgegenüber zu wünschen übrig. Die Diskrepanz der Ausbeuten ist, wie dünnschichtchromatographische Analysen zeigen konnten, auf ein "tailing" (Schleifen) der Verbindung **260** auf Kieselgel zurückzuführen, welches auch durch Vorkonditionierung des Kieselgels mit *N,N*-Dimethylethylamin nicht ganz unterdrückt werden konnte. Dies führte zu Verlusten bei der chromatographischen Aufreinigung.

Für die Dekoration des Ringstickstoffs der Azabicyclo[3.3.0]octane **257** und **258** mit einer Triazolylacetylgruppe wählte man eine zweistufige Reaktionssequenz, bestehend aus einer Chloracetylierung mit Chloracetylchlorid **261**^[155] und der nukleophilen Substitution der intermediär entstehenden Chloracetylchloride **262** und **263** mit Natriumtriazolat **264** (Schema 5.17).

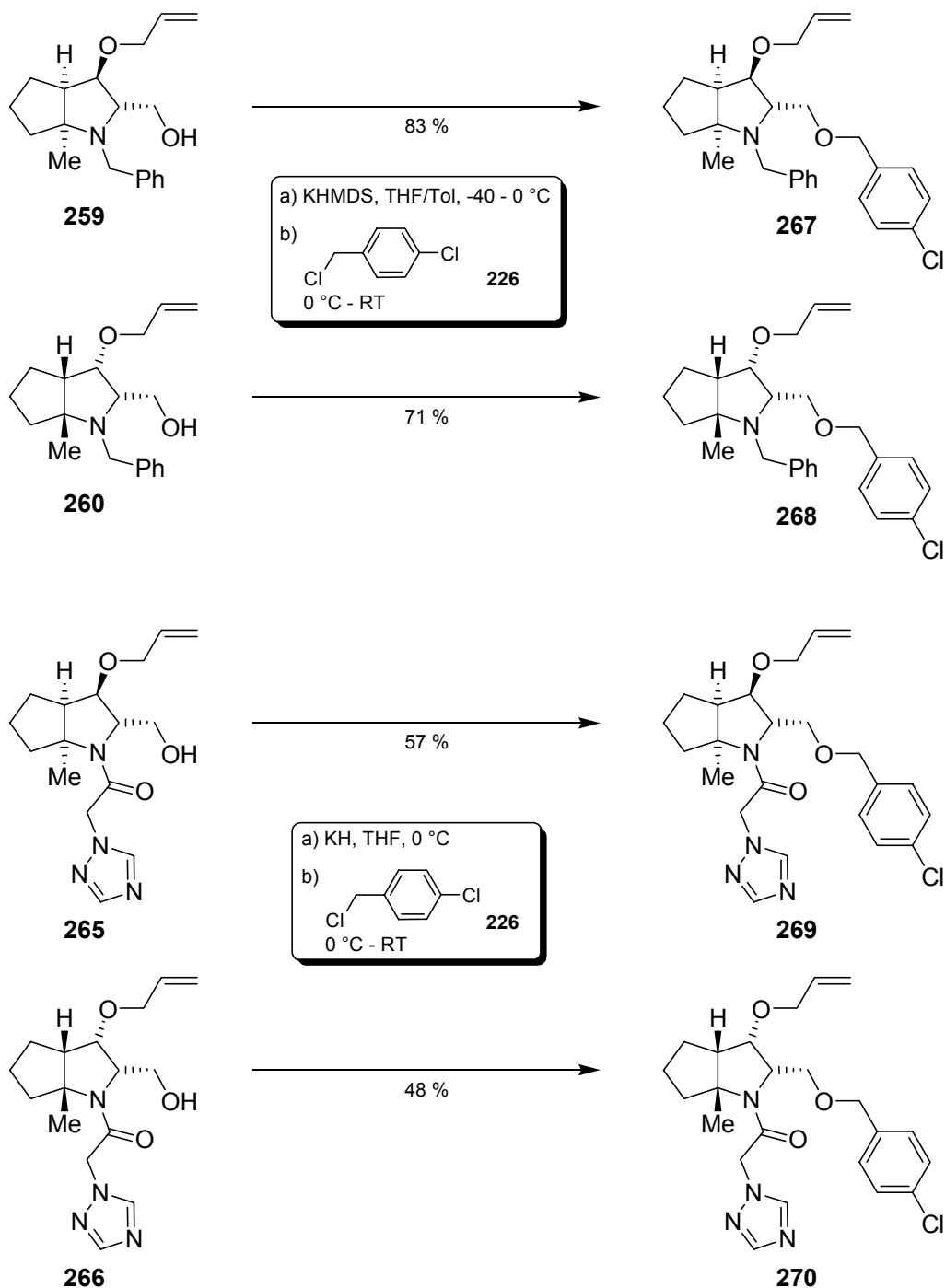


Schema 5.17: Synthesesequenz zu den Triazolylacetamiden **265** und **266**.

Durch diese Sequenz können die Triazolylacetamide **265** und **266** in befriedigenden Ausbeuten von 52 % bzw. 63 % (über zwei Stufen) dargestellt werden.

5.5.3 Funktionalisierung des primären Alkohols

Nach der Deprotonierung der primären Hydroxygruppe mit KHMDS bzw. Kaliumhydrid konnten die Azabicyclo[3.3.0]octane **259**, **260**, **265** und **266** mit *para*-Chlorbenzylchlorid **226** in guten bis befriedigenden Ausbeuten zu den *para*-Chlorbenzylethern **267**, **268**, **269** und **270** umgesetzt werden.

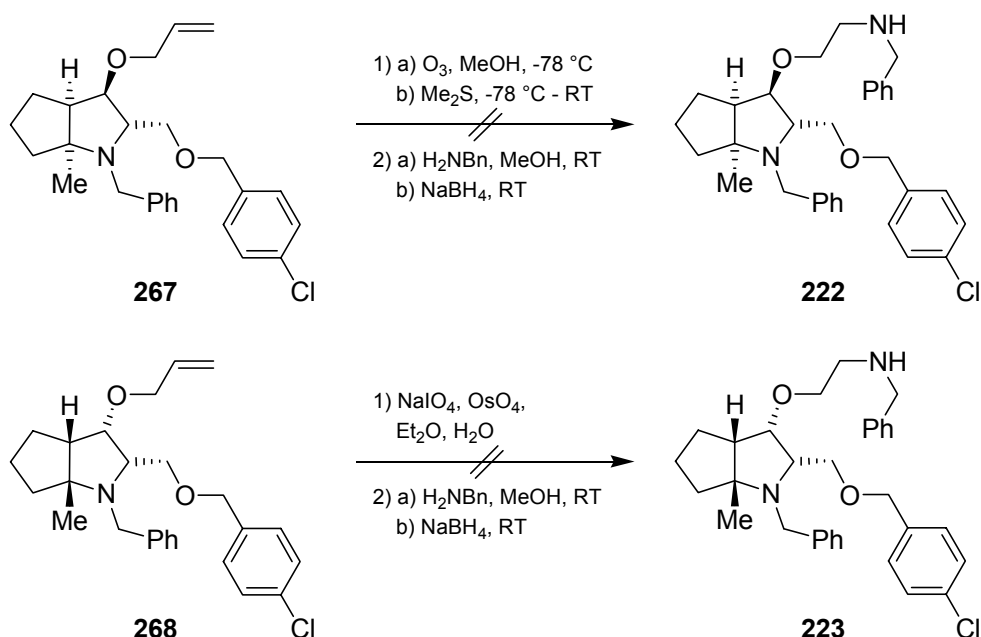


Schema 5.18: Veretherung der primären Hydroxygruppe mit Chlorbenzylchlorid.

5.5.4 Spaltung des Olefins und reduktive Aminierung

Als Abschluss der Synthese war die Spaltung des Olefins durch Ozonolyse oder Lemieux-Johnson-Reaktion zu den Aldehyden **254**, gefolgt von der reduktiven Aminierung mit Natriumborhydrid und Benzylamin zu den mit der gewünschten pharmakophoren Gruppe dekorierten Azabicyclo[3.3.0]octanen **249** vorgesehen (siehe Schema 5.13, S. 88).

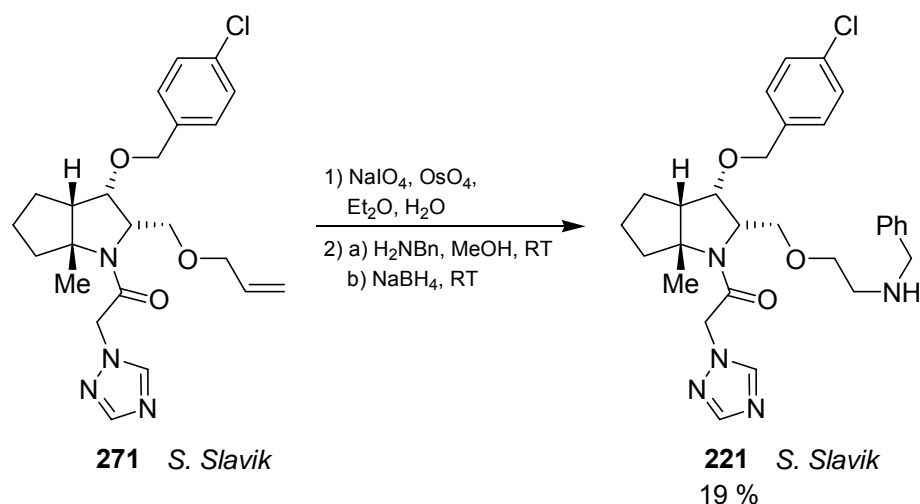
Diese Sequenz erwies sich problematischer als angenommen. Im Fall der Azabicyclo[3.3.0]octane **267** und **268** mit elektronenreichem benzyliertem Ringstickstoff führte sowohl die Sequenz Ozonolyse - reduktive Aminierung als auch die Sequenz Lemieux-Johnson-Reaktion - reduktive Aminierung nicht zu den Zielverbindungen **222** und **223**, sondern zur vollständigen Zersetzung der Edukte **267** und **268** (Schema 5.19).^[156]



Schema 5.19: Versuch der oxidativen Spaltung des Olefins der benzylierten Azabicyclen **267** und **268** mit anschließender reduktiver Aminierung zu den Zielverbindungen **222** und **223**.

Weiterführende Untersuchungen konnten zeigen, dass sich die Anwesenheit eines elektronenreichen Stickstoffs in den Substraten nicht mit den Oxidationsreagenzien Ozon oder NaIO₄/OsO₄ vereinbar ist.^[156] Daher verzichtete man bei allen *N*-benzylierten Azabicyclen auf den Abschluss der Synthesesequenz.

Das *N*-Triazolylacetyl-substituierte Azabicyclo[3.3.0]octan **271** ließ sich aufgrund des elektronenarmen Ringstickstoffs über die Sequenz Lemieux-Johnson-Reaktion - reduktive Aminierung zu 19 % (über zwei Stufen) in die vollständig funktionalisierte Zielverbindung **221** überführen (Schema 5.20).^[23,156]



Schema 5.20: Oxidative Spaltung des Olefins des Azabicyclo[3.3.0]octans **271** mit anschließender reduktiver Aminierung zur Zielverbindung **221**.

Aufgrund der geringen Ausbeute an der Zielverbindung **221** und des anstehenden Liefertermins verzichtete man im Einvernehmen mit dem Industriekooperationspartner auch bei den restlichen *N*-Triazolylacetyl-substituierten Azabicyclo[3.3.0]octanen auf den Abschluss der Synthesesequenz.

5.6 Ergebnisse biologischer Tests

Im Rahmen des Syntheseprojektes zur Darstellung von potentiellen NK₁-Antagonisten konnten acht mit pharmakophoren Gruppen dekorierte Azabicyclo[3.3.0]octane synthetisiert und über ¹H-, ¹³C- und 2D-NMR-Experimente (COSY, HSQC, HMBC) charakterisiert werden. Sowohl die von *P. Böhle*^[68] und *S. Slavik*^[23] synthetisierten Azabicyclen (**221**, **272** - **274**), als auch die in der vorliegenden Arbeit dargestellten Azabicyclen (**267** - **270**) wurden der *Solvay Pharmaceuticals GmbH* zur Überprüfung ihrer antagonistischen Wirksamkeit in funktionellen Assays übergeben (Abbildung 5.8).

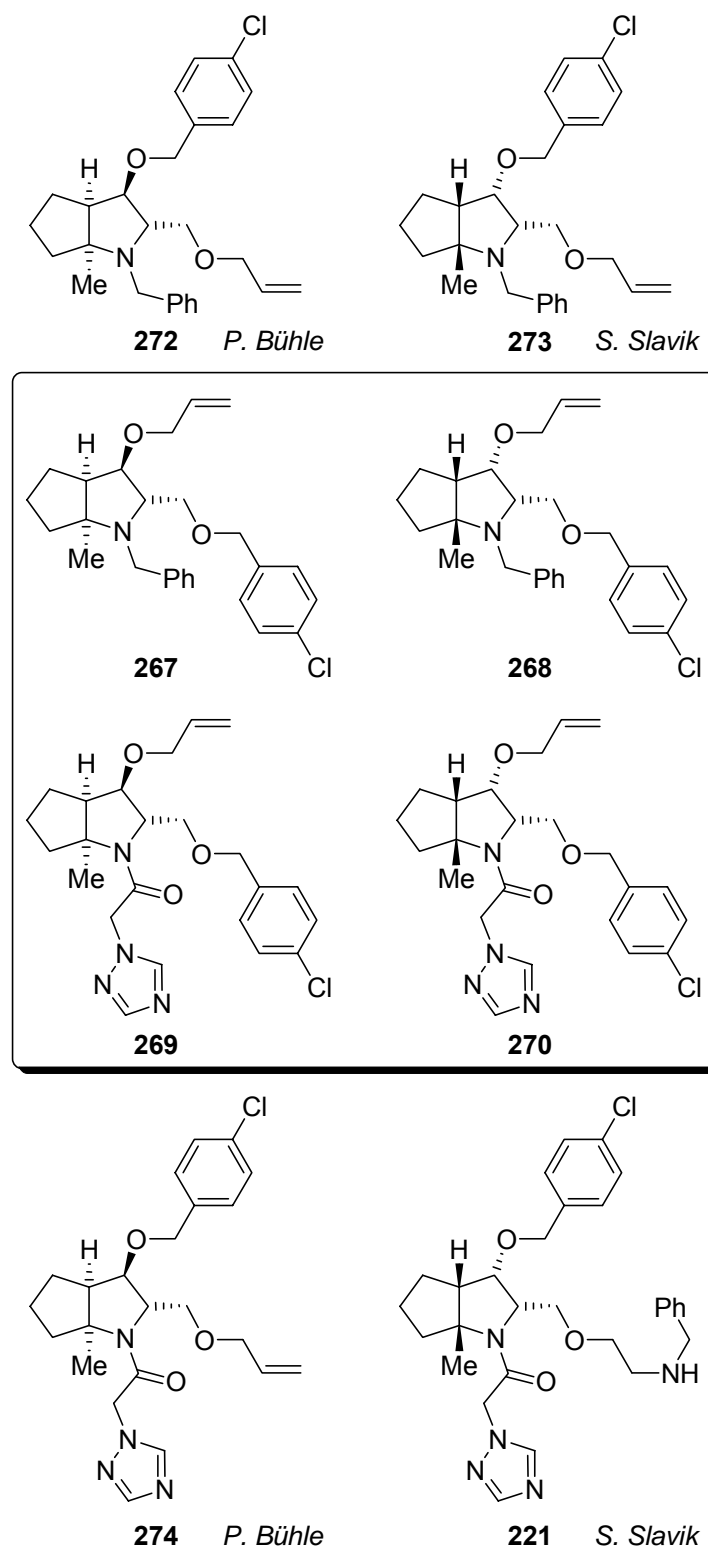


Abbildung 5.8: Als potentielle NK₁-Antagonisten synthetisierte dekorierte Azabicyclo[3.3.0]octane.

Unglücklicherweise stellte sich kurz nach der Übergabe der Azabicyclen heraus, dass das Interesse der *Solvay Pharmaceuticals* an NK₁-Antagonisten zugunsten anderer Forschungsfelder erloschen war. Aufgrund dieser Tatsache verzichtete die *Solvay Pharmaceuticals* aus Kostengründen auf die Aktivitätsuntersuchung der im Rahmen des Syntheseproyektes dargestellten Verbindungen.

5.7 Resümee

Trotz fehlender biologischer Testergebnisse konnten durch die Synthese der acht dreifach dekorierten Azabicyclen wichtige Erkenntnisse für die Weiterentwicklung des Konzeptes der topologischen Mimikry von Peptiden durch hochfunktionalisierte Azabicyclen gewonnen werden:

1. Bei der Cyclisierung von 4-Hydroxyvinylsulfoximin zu den Azabicyclen erwiesen sich die γ -Hydroxyalkylierungsprodukte als reaktiver, die aus Reaktionen von Cyclopentenylmethylsulfoximin und *O*-*tert*-Butyl-*N*-phthal-Serialen mit gleichsinniger Absolutkonfiguration ("like") erhalten wurden. Auch in vielen Reaktionen der Azabicyclen zeigten Diastereomere, bei denen die (funktionalisierte) Hydroxygruppe und der Rest des ehemaligen Aldehyds zueinander *trans*-ständig waren ("like"-Absolutkonfigurationskombinationen), eine größere Reaktivität als die *cis*-ständigen Diastereomere ("unlike"-Absolutkonfigurationskombinationen). Dieses machte sich besonders bei der Abspaltung des Sulfoximinauxiliars und bei der Funktionalisierung der primären Hydroxyfunktion bemerkbar. Insofern scheint die Aza(oligo)cyclensynthese nach *M. Reggelin* besser für die Darstellung der hochfunktionalisierten *trans*-ständigen Diastereomere ("like"-Absolutkonfigurationskombinationen) geeignet zu sein.
2. Die Dekoration aller funktionellen Gruppen mit pharmakophoren Seitenketten ist mit geeigneter Schutzgruppenstrategie grundsätzlich möglich. Bei der Einführung der Seitenketten muss allerdings beachtet werden, dass sich stickstoffhaltige Elektrophile als unreaktiv gegenüber deprotonierten Hydroxygruppen der Azabicyclen gezeigt haben und daher nicht für die Funktionalisierung dieser Gruppen eingesetzt werden können. Weiterhin zeigte sich, dass eine oxidative Spaltung von Doppelbindungen nicht vereinbar mit einem elektronenreichen Ringstickstoff ist. Daher muss vorher die Elektronendichte durch geeignete Substitution vom Ringstickstoff der Azabicyclen genommen werden.

6 Synthese “Westseiten“-funktionalisierter Azabicyclo[3.3.0]octane als β -Turn-Mimetika

6.1 Vorüberlegungen

In den Kapiteln 5.4 und 5.5 wurde bereits gezeigt, dass das Azabicyclo[3.3.0]octan **214** in guten Ausbeuten synthetisiert und mit pharmakophoren Gruppen dekoriert werden konnte. Daher verwendete man den Azabicyclus **214** (Abbildung 6.1, Mitte) als Startstruktur, um die Möglichkeiten zur Umsetzung der Theorie zur Mimikry peptidischen Rückgrate von β -Turns durch nichtpeptidische β -Turn-Mimetika von *P. S. Farmer* (für Details siehe auch Kapitel 1, S. 5 und 9), unter Beachtung der vereinfachten Beschreibung der Topographie von β -Turns von *J. B. Ball* (Abbildung 6.1, links), auf der Basis von Azabicyclo[3.3.0]octanen zu analysieren.

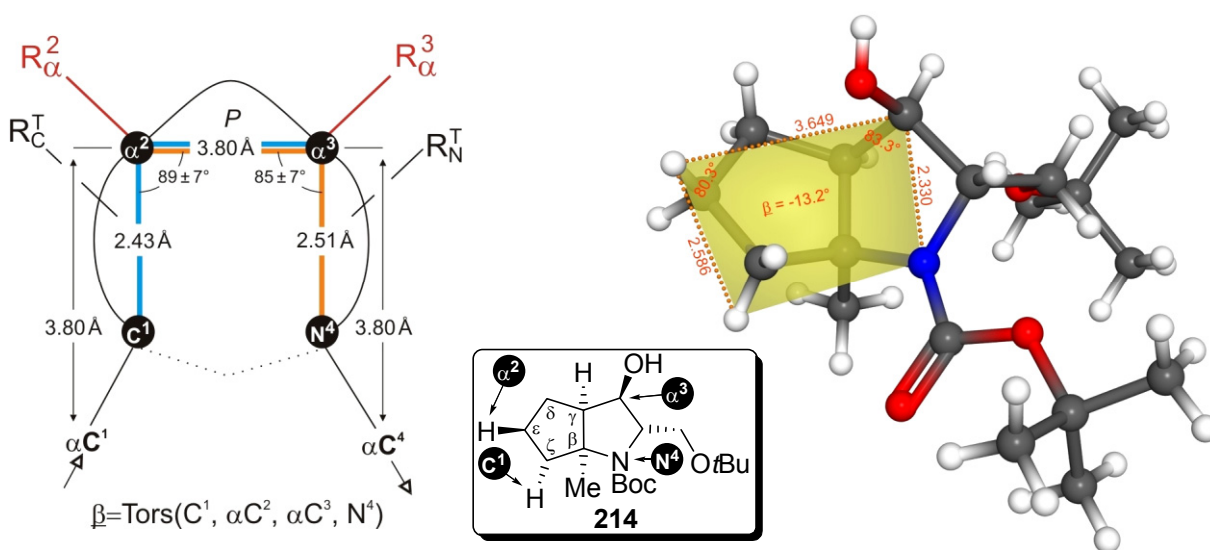
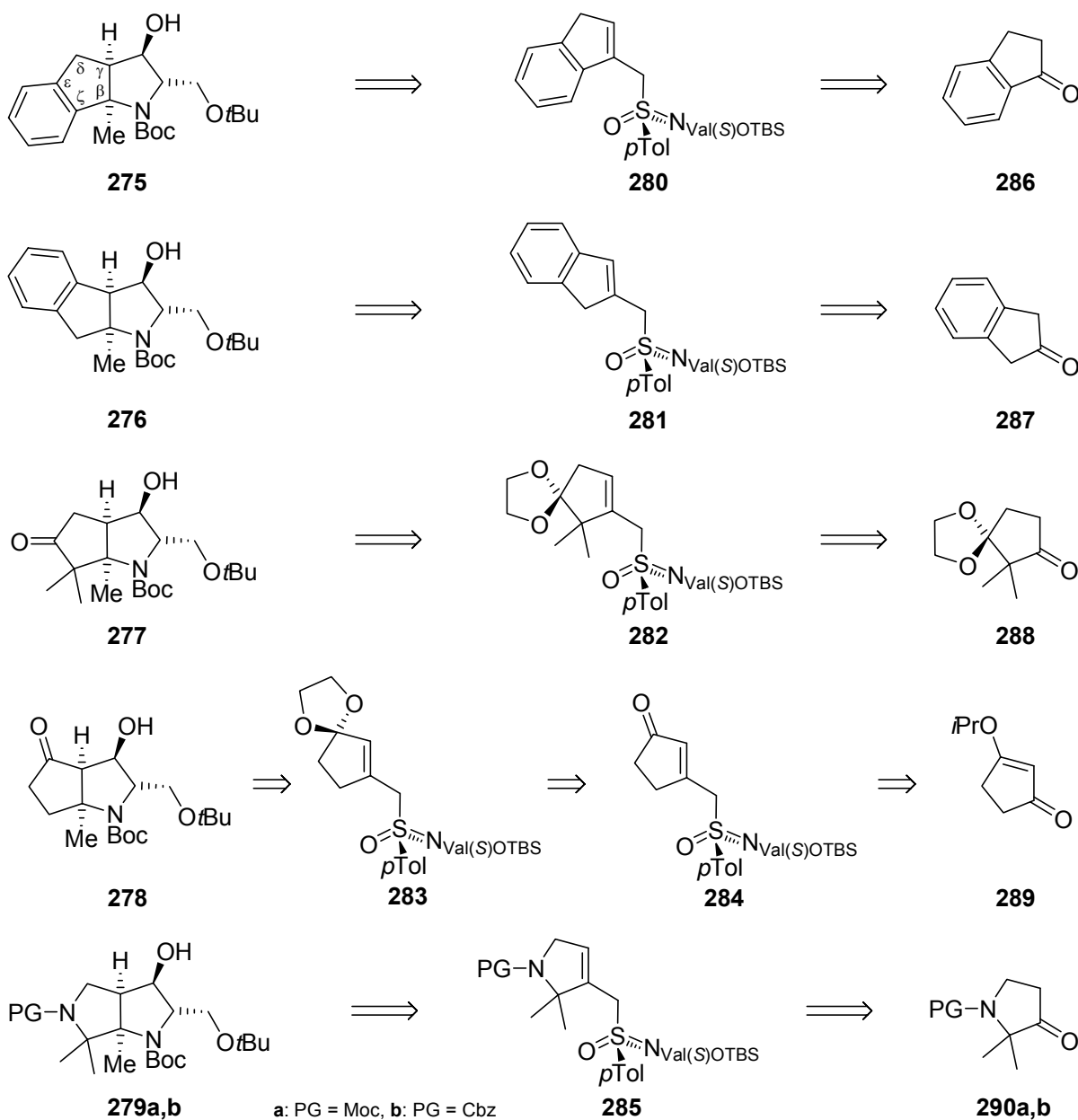


Abbildung 6.1: Vergleich der Ballparameter (links) mit Parametern aus der Kristallstruktur des Azabicyclo[3.3.0]octans **214** (rechts).

Bei Betrachtung der Kristallstruktur des Azabicyclus **214**^[68] (Abbildung 6.1, rechts) wurde festgestellt, dass sich zwar in guter Näherung ein nach *J. B. Ball* abstrahierter β -Turn in die Struktur “hineinlegen“ ließ, in dem allerdings die neben der Position α^3 für die Anbindung von pharmakophoren Gruppen wichtigen Kohlenstoffposition α^2 nur durch ein Proton besetzt

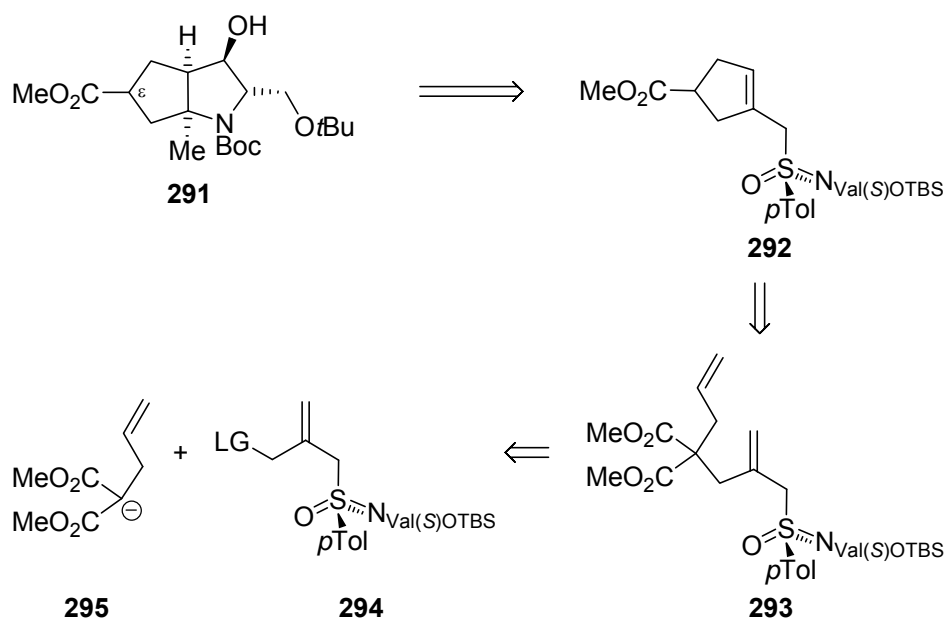
war. Das Gleiche galt auch für die Kohlenstoffposition C¹. Daher entschloss man sich, Anstrengungen zur Funktionalisierung der Ringposition ϵ zu unternehmen, die eine Dekoration der Position α^2 mit pharmakophoren Gruppen möglich machen sollte. Weiterhin wollte man durch Funktionalisierung der Ringposition ζ an der Position C¹ ein Kohlenstoffzentrum einführen, um den abstrahierten β -Turn zu vervollständigen. Zusätzlich sollte außerhalb des *Ball*-Konzeptes geklärt werden, ob auch die Ringposition δ einer Funktionalisierung zugänglich ist. Bei der Wahl der funktionellen Gruppen musste berücksichtigt werden, dass die Funktionalisierung der Ringpositionen δ , ϵ und ζ im Rahmen der Aza(oligo)cyclensynthese nach *M. Reggelin*, bei der Darstellung der für die Synthese der 2-Alkenylsulfoximine eingesetzten Carbonylverbindungen erfolgt (siehe hierzu auch Kapitel 2.1.2), also bereits vor der Einführung des Sulfoximinauxiliars. Um dabei stereochemische Probleme möglichst zu vermeiden, entschied man sich für die Funktionalisierung der Ringpositionen δ und ϵ mit planaren Ketogruppen und ringinternen konfigurativen labilen Aminogruppen. Weiterhin sollte sowohl die Ketogruppe als auch die sekundäre Aminofunktion eine synthetisch breite weiterführende Derivatisierung und die Anbindung pharmakophorer Gruppen gewährleisten. So können Ketone sowohl in Olefinierungen (Wittig, Peterson etc.), stereoselektiven Reduktionen (CBS-Reagenz) als auch nach Überführung in das Enoltriflat in Kreuzkupplungsreaktionen umgesetzt werden. Sekundäre Amine können hingegen unter Zugabe von Hilfsbasen mit einer Fülle von Elektrophilen (siehe hierzu auch Kapitel 5.5.2) zur Reaktion gebracht werden.

Auch aufgrund stereochemischer Überlegungen wollte man die Funktionalisierung der Ringposition ζ entweder über eine symmetrische Dimethylgruppierung oder zusammen mit der Funktionalisierung der Ringposition δ bzw. ϵ mit einem anellierten Aromaten verwirklichen. Nach retrosynthetischen Überlegungen wurden die Zielverbindungen **275**, **276**, **277**, **278**, **279a,b** formuliert, da sie über die Cyclopentenylmethyloximine **280**, **281**, **282**, **283** bzw. **285a,b** aus den einfach zu synthetisierenden bzw. kommerziell erhältlichen Carbonylverbindungen **286**, **287**, **288**, **289** bzw. **290a,b** darstellbar sein sollten (Schema 6.1).



Schema 6.1: Retrosynthetische Analyse der "Westseiten"-funktionalisierten Zielverbindungen.

Ferner sollte überprüft werden, ob die Ringposition ϵ auch ringextern durch Estergruppierungen funktionalisierbar ist. Dazu sollte in der Synthesesequenz zum Azabicyclus **291** ein alternativer Aufbau des Cyclopentenylmethoxysulfoximin-Intermediates **292** untersucht werden (Schema 6.2).



Schema 6.2: Retrosynthetische Analyse der "Westseiten"-Methoxycarbonyl-funktionalisierten Zielverbindung **291**.

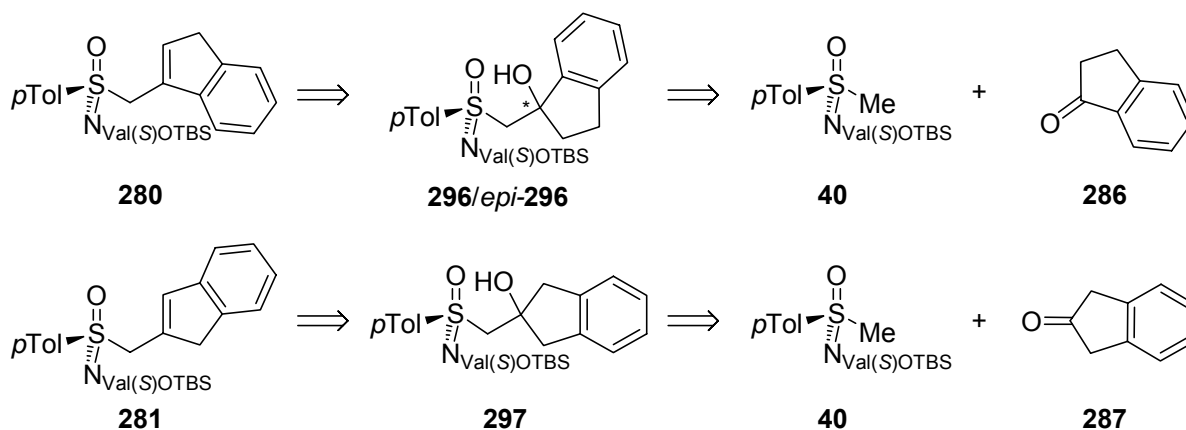
Der Cyclopentenylring des Alkenylsulfoximins **292** sollte durch Ringschlussmetathese und anschließende Decarboxylierung aus dem Diester **293** aufgebaut werden, welcher wiederum in einer Malonsäureestersynthese mit dem Methallylsulfoximin **294** und dem Allylmalonatanion **295** dargestellt werden sollte.

6.2 Studien zur Synthese funktionalisierter Cyclopentenylmethylsulfoximine

Die Darstellung der geplanten Cyclopentenylmethylsulfoximine **280**, **281**, **282**, **283**, **285** und **292** erwies sich komplexer als erwartet. Daher werden im Folgenden zuerst Studien zu ihrer Synthese sowie erforderliche "strukturelle Auslesen und Variationen" besprochen.

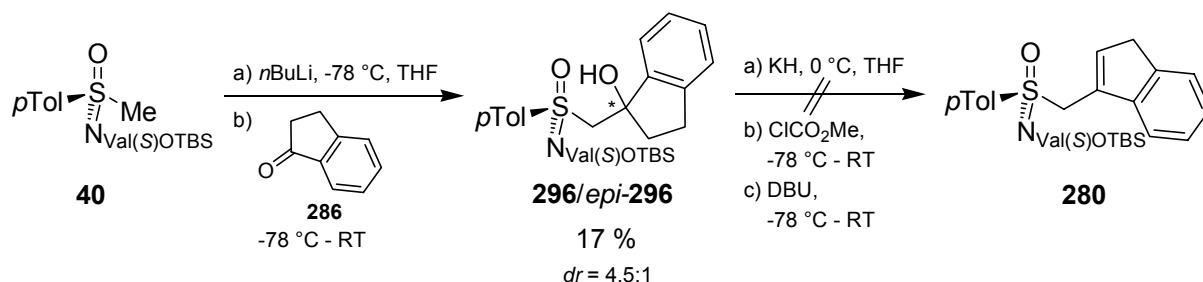
6.2.1 Untersuchungen zu den Aryl-anellierten Cyclopentenylmethylsulfoximin 280 und 281

Die Aryl-anellierten Cyclopentenylmethylsulfoximine **280** und **281** plante man in Standardreaktionssequenzen darzustellen (Schema 6.3, siehe hierzu auch Schema 2.7, S. 21). Die Indanolylmethylsulfoximine **296/epi-296** bzw. **297** wiederum sollten aus den Indanonen **286** bzw. **287** und dem Methylsulfoximin **40** synthetisiert werden.



Schema 6.3: Retrosynthese der Aryl-anellierten Cyclopentenylmethylsulfoximine **280** und **281**.

Die Reaktion des lithiierten Methylsulfoximins **40** mit 2.5 Äq. 1-Indanon **286** zu den 1-Indanolylmethylsulfoximinepimeren **296/epi-296** gelang bei sehr gutem Umsatz von ca. 90 % (Rohprodukt-¹H-NMR) mit einem Diastereomerenverhältnis von $dr(\mathbf{296/epi-296}) = 1:3$ (Schema 6.4).

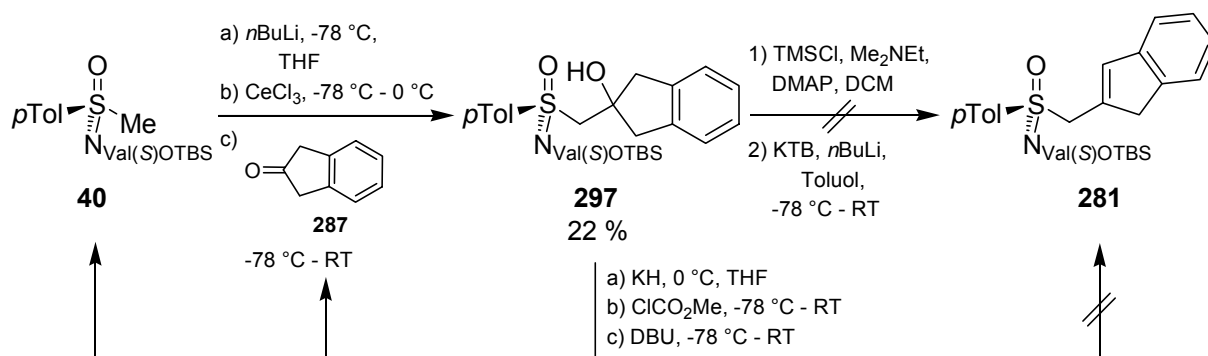


Schema 6.4: Darstellung der 1-Indanolymethylsulfoximinepimere **296/epi-296**.

Trotz mehrfacher Versuche konnte von den Epimeren **296/epi-296** flashchromatographisch nur das Epimer **296**^[157] vollständig isoliert werden. Von dem Epimer *epi-296* konnte hingegen aufgrund der zum 1-Indanon **286** ähnlichen R_f -Werte nur ein kleiner Teil isoliert werden. Den größten Teil erhielt man als Mischung mit dem Keton **286**. Da man so nur eine Ausbeute von 17 % der 2-Hydroxysulfoximine **296/epi-296** ($dr(\text{296/epi-296}) = 4.5:1$) erhalten konnte und man befürchtete, dass das überschüssige 1-Indanon **286** in der Eliminierungs-Isomerisierungs-Sequenz stören könnte, verzichtete man auf den Versuch einer Umsetzung des Rohproduktes der Hydroxyalkylierungsreaktion zum 1-Indenylmethylsulfoximin **280** durch die Standardreaktionssequenz (Generierung der Trimethylsiloxyfluchtgruppe, Eliminierung/Isomerisierung mit Schlosser-Lochmann-Base). Stattdessen versuchte man den Ketonüberschuss auf 1.5 Äq. herabzusetzen. Dies verringerte den Umsatz des deprotonierten Methylsulfoximins **40** zu den 2-Hydroxy-sulfoximinepimeren **296/epi-296** allerdings auf 76 % und löste das Aufreinigungsproblem nicht. Da man annahm, dass eine erforderliche weitere Verringerung der Ketonmenge auf 1.0 Äq. mit noch größeren Umsatzeinbußen verbunden sein würde, verringerte man den Ketonüberschuss nicht weiter. Abschließend versuchte man die isolierten 2-Hydroxy-sulfoximine **296/epi-296** in einer alternativen Reaktionssequenz nach *H.-J. Gais*^[69] über die Generierung einer Methylcarboxylatfluchtgruppe und die Eliminierung/Isomerisierung mit 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) in das 1-Indenylmethylsulfoximin **280** zu überführen. Anstelle der Bildung der Zielverbindung **280** beobachtete man allerdings lediglich eine partielle Retroreaktion zum Methylsulfoximin **40** und zum 1-Indanon **286**.

Aus der Reaktion des lithiierten Methylsulfoximins **40** mit 2-Indanon **287** resultierte eine Mischung vieler Produkte. Da man die mangelnde Selektivität der Reaktion auf die Aldolreaktion des 2-Indanons **287** mit sich selbst zurückführte, die nach Deprotonierung des Ketons **287** durch das lithiierte Methylsulfoximin **40** stattfand, entschloss man sich die Basizität der metallorganischen Spezies durch Transmetallierung mit wasserfreiem

Certrichlorid^[158-161] zu senken. Dadurch konnte die resultierende Organocerverbindung selektiv zum 2-Indanolylmethylsulfoximin **297** umgesetzt werden (Schema 6.5).



Schema 6.5: Versuch zur Darstellung des 2-Indenylmethylsulfoximins **281**.

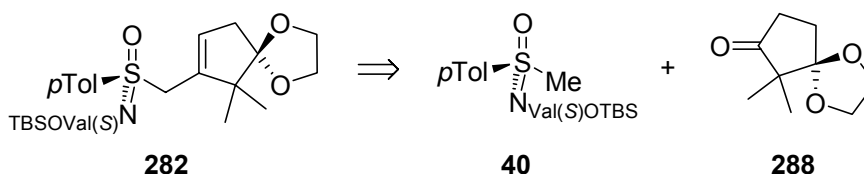
Allerdings erhielt man das 2-Indanolylmethylsulfoximin **297** nach flashchromatographischer Aufreinigung nur in einer unbefriedigenden Ausbeute von 22 %. Anders als bei den 1-Indanolylmethylsulfoximinepimeren **296/epi-296** ist diese, wie durch eine ¹H-NMR-spektroskopische Analyse des Rohproduktes gezeigt werden konnte, auf den geringen Umsatz der Reaktion (ca. 30 %) zurückzuführen. Der Versuch durch inverse Reaktionsführung und verlängerte Reaktionszeiten den Umsatz und somit die Ausbeute zu steigern führte zu keiner Verbesserung. Trotzdem versuchte man das isolierte 2-Indanolylmethylsulfoximin **297** durch Generierung einer Trimethylsiloxyfluchtgruppe, anschließende Eliminierung der Fluchtgruppe und Isomerisierung zu dem 2-Indenylmethylsulfoximin **281** umzusetzen (Schema 6.5). Doch bereits die Reaktion des 2-Indanolylmethylsulfoximins **297** mit den Silylierungsreagenzien führte zu einer Mischung aus vielen Produkten. Nach der Umsetzung des Produktgemisches mit Schlosser-Lochmann-Base konnte NMR-spektroskopisch die Bildung des gewünschten 2-Indenylmethylsulfoximins **281** nicht nachgewiesen werden. Die alternative Reaktionssequenz zur Bildung des 2-Indenylmethylsulfoximins **281** aus dem 2-Indanolylmethylsulfoximin **297** nach *H.-J. Gais*^[69] über die Generierung einer Methylcarboxylatfluchtgruppe und die Eliminierung/Isomerisierung mit DBU führte nicht zur Zielverbindung **281** sondern wiederum zu partieller Retroreaktion zum Methylsulfoximin **40** (Schema 6.5).

Aufgrund der Ergebnisse stellte man an diesem Punkt die Bemühungen zur Synthese der Aryl-anellierten Cyclopentenylmethylsulfoximine **280** und **281** und damit auch zur Synthese der Aryl-anellierten Azabicyclen **275** und **276** ein.

6.2.2 Untersuchungen zu Ketal-geschützten Oxocyclopentenyl-methylsulfoximinen

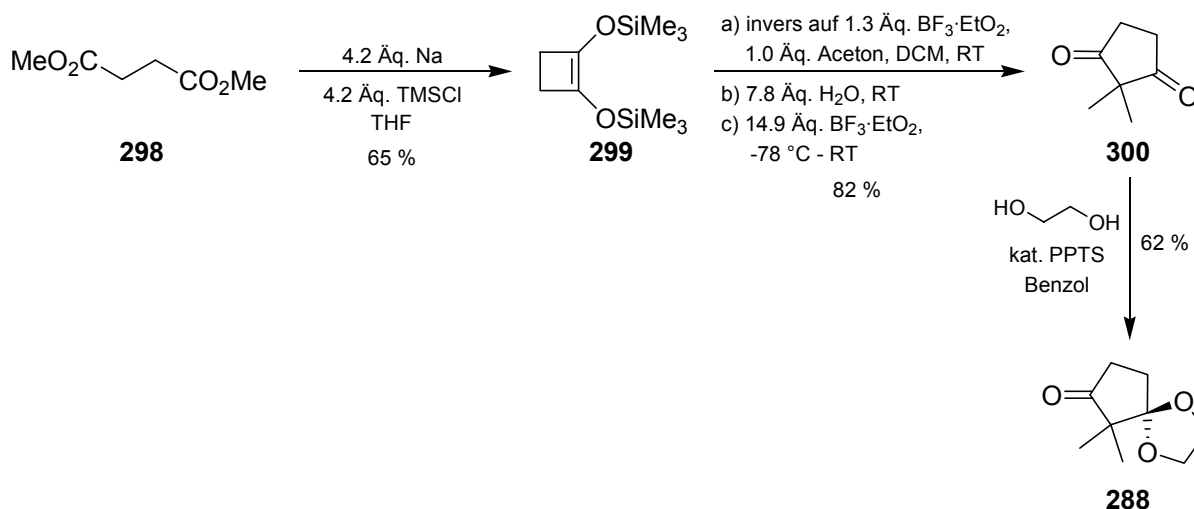
6.2.2.1 Studien zum Ketal-geschützten Oxocyclopentenylmethylsulfoximin **282**

Das Ketal-geschützte Oxocyclopentenylmethylsulfoximin **282** plante man in Standardreaktionssequenzen (siehe hierzu auch Schema 2.7, S. 21). aus dem 2,2-Dimethylcyclopentan-1,3-dion-monoketal **288** und dem Methylsulfoximin **40** zu synthetisieren (Schema 6.6).



Schema 6.6: Retrosynthese des Ketal-geschützten Oxocyclopentenylmethylsulfoximins **282**.

Die Darstellung des als Edukt benötigten Ketals **288** erfolgte in einer dreistufigen Synthese ausgehend von Bernsteinsäuredimethylester **298** (Schema 6.7).

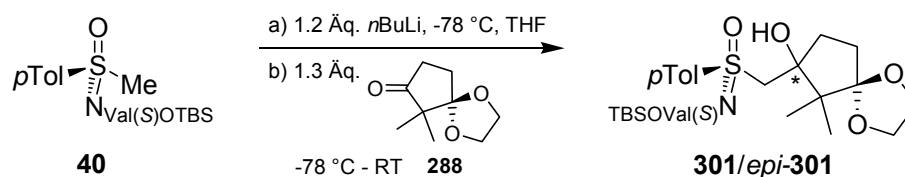


Schema 6.7: Synthese des 2,2-Dimethylcyclopentan-1,3-dion-monoketals **288**.

In der ersten Stufe wurde hierzu Bernsteinsäuredimethylester **298** in einer Acyloinkondensation zum Cyclobuten **299** cyclisiert,^[162] welches man nach destillativer Aufreinigung unter Schutzgas in einer Ausbeute von 65 % erhielt.

Die Bortrifluorid-induzierte Insertion von Aceton in die Doppelbindung des Cyclobutens **299** lieferte nach der Aufreinigung durch Kristallisation 82 % 2,2-Dimethyl-cyclopentan-1,3-dion **300**.^[163] Den Abschluss der Synthesesequenz bildete die Pyridinium-*para*-toluolsulfonat (PPTS)-katalysierte Monoketalisierung des Dions **300** mit Ethylenglycol, die das Monoketal **288** in einer Ausbeute von 62 % zugänglich machte.

Nach der Hydroxyalkylierung des Monoketals **288** mit dem deprotonierten Methylsulfoximin **40** konnte die Bildung der β -Hydroxysulfoximine **301/epi-301** NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden (Schema 6.8; Abbildung 6.2).



Schema 6.8: Darstellung der β -Hydroxysulfoximine **301/epi-301**.

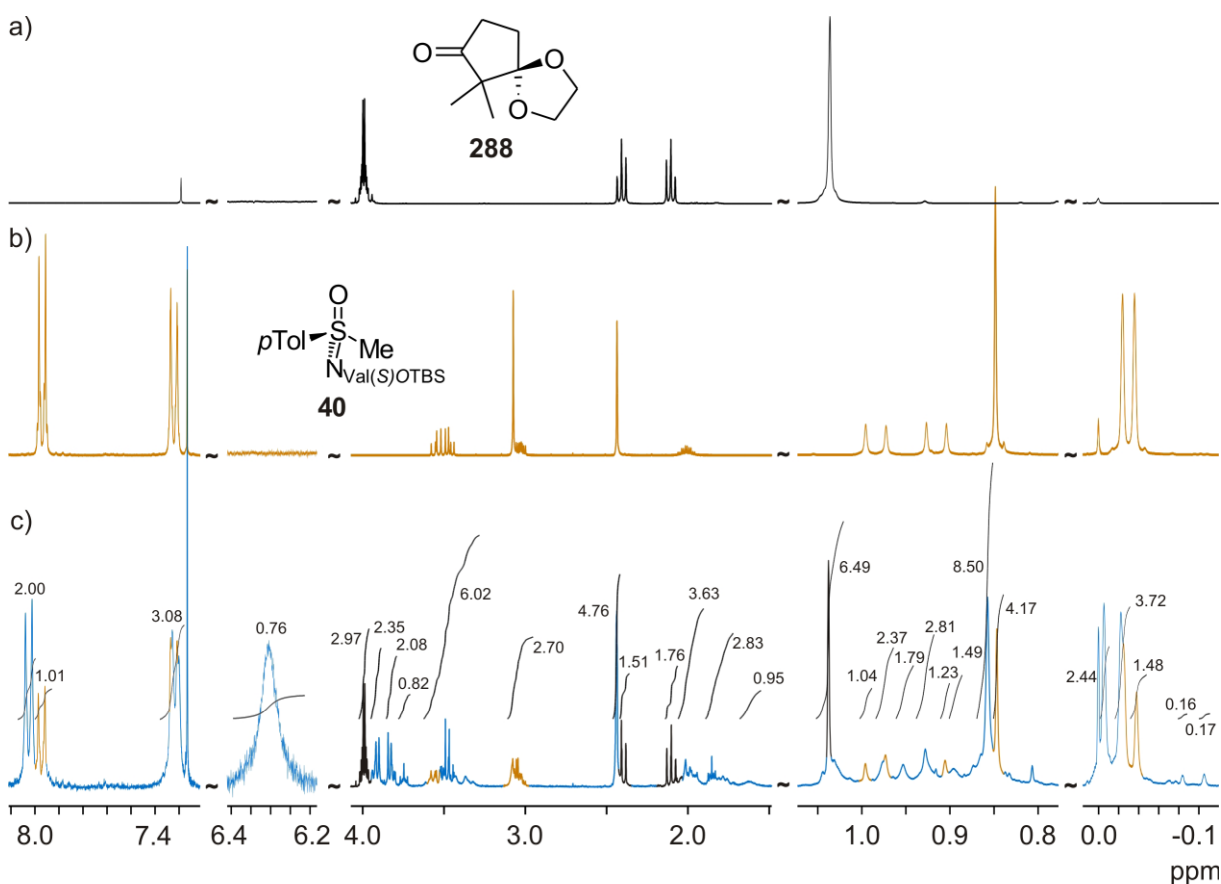
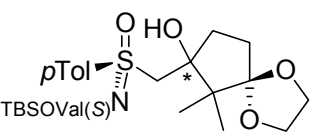
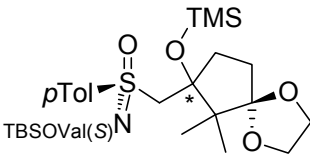
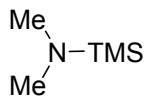
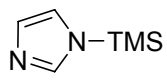


Abbildung 6.2: c) ^1H -NMR der Hydroxyalkylierung (blau mit farbig hervorgehobenen Eduktresten) im Vergleich zu den Edukten b) **40** (orange) und a) **288** (schwarz).

So kann man in Abbildung 6.2 bei 8.0 und 7.3 ppm die Signale der aromatischen Protonen der *para*-Tolyl-Gruppe, zwischen 6.4 und 6.3 ppm das Signal des Protons der Hydroxyfunktion und knapp unter 4.0 ppm das überlagerte AB-Spinsystem der Protonen in α -Position zum Sulfoximin-Schwefel des Produkts **301** erkennen. Weiterhin sind zwischen 1.0 und 0.8 ppm auch die Methylprotonen der Isopropylseitenkette und der *O*-TBS-*tert*-Butylgruppe zu sehen. Die Reaktion erfolgte zwar, wie an den Signalen der Methylprotonen der *O*-TBS-Methylgruppen unterhalb 0.0 ppm zu sehen ist, mit hoher Diastereoselektivität (*dr*(**301/epi-301**) ca. 14:1) aber nur unter unvollständigem Umsatz (ca. 65-67 %). Da das verbliebene Ketal **288** in einer dünnschichtchromatographischen Untersuchung des Rohproduktes den gleichen R_F -Wert wie das Hauptprodukt **301**^[157] aufwies, verzichtete man auf die flashchromatographische Isolierung der β -Hydroxysulfoximine.

Die Silylierung der β -Hydroxysulfoximine **301/epi-301** mit Trimethylsilylchlorid **302**/*N,N*-Dimethylethylamin gelang nur unvollständig (Rohprodukt-¹H-NMR: ca. 59 %, Tabelle 6.1; #1).

Tabelle 6.1: Versuche zur Silylierung der β -Hydroxysulfoximine **301/epi-301**.

<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>301/epi-301</p> </div> <div style="margin: 0 20px;"> <p>a) optional: Base, b) optional: Katalysator c) XTMS</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>306/epi-306</p> </div> </div>						
#	Base	Katalysator	XTMS	LM	Umsatz zu 306/epi-306 [%] ^[f]	Retroreaktion zu 40, 288 [%] ^[f]
1	2.2 Äq. Me ₂ NEt	0.08 Äq. DMAP	1.6 Äq. 302 ^[a]	abs. DCM	ca. 59	0
2	-	0.2 Äq. DMAP	2.6 Äq. 303 ^[b]	-	0	ca. 33
3	1.3 Äq. KH ^[c]	-	2.0 Äq. 304 ^[d]	abs. THF	0	quant.
4	1.4 Äq. KH ^[c]	-	1.5 Äq. 305 ^[d]	abs. THF	0	quant.
5	-	-	9.0 Äq. 304 ^[e]	-	quant.	0
6	-	-	11.0 Äq. 305 ^[e]	-	quant.	0
<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: flex-end; padding-top: 10px;"> <div style="text-align: center;"> <p>XTMS:</p> <p>302</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>TMS-Cl</p> <p>303</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>303</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>304</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>TMS-C≡N</p> <p>305</p> </div> </div>						

0 °C - RT, 14 Tage RT; ^[b]12 Stunden 80 °C; ^[c]15 Minuten RT; ^[d]12 Stunden RT; ^[e]3 Tage 90 °C; ^[f]durch NMR-spektroskopische Analyse der Rohprodukte bestimmt.

Sowohl die hohe Diastereoselektivität der Hydroxyalkylierung bei unvollständigem Umsatz, als auch die unvollständige Silylierung unter Standardbedingungen spiegeln die sterische Überfrachtung des Systems wider. Daher suchte man nach alternativen Silylierungsmethoden für sterisch anspruchsvolle Systeme. In der Literatur sind *N,N*-Dimethyl-*N*-trimethylsilylamin (TMSDMA) **303**,^[164,165] TMS-Imidazol **304**^[166-168] und TMS-Cyanid **305**^[169-171] als Reagenzien für die Silylierung sterisch gehinderter sekundärer und tertiärer Alkohole bekannt (Tabelle 6.1).

Testreaktionen ergaben, dass sich TMSDMA **303** nicht für die Silylierung der β -Hydroxysulfoximine **301/epi-301** eignet, da anstelle der Bildung der Silylether **306/epi-306** nur eine partielle Retroreaktion (Rohprodukt-¹H-NMR: ca. 33 %) zum Methylsulfoximin **40** und Ketal **288** beobachtet werden konnte (Tabelle 6.1; #2). Offensichtlich reagiert hier TMSDMA **303** nicht als Silylüberträger, sondern als eine die Retroreaktion initiiierende Base. Da bei den Silylierungen mit TMS-Imidazol **304** und TMS-Cyanid **305** ohne Hilfsbase große Überschüsse des teuren bzw. toxischen Reagenzes erforderlich sind, führte man zuerst Silylierungsversuche mit geringeren Reagenzüberschüssen nach vorheriger Deprotonierung der Hydroxyfunktion mit Kaliumhydrid in abs. THF durch (Tabelle 6.1; #3, #4), konnte bei diesen Experimenten allerdings nur vollständige Retroreaktion beobachten. Hingegen gelang sowohl mit TMS-Imidazol **304** (11 Äq.) als auch mit TMS-Cyanid **305** (9 Äq.) eine vollständige Silylierung der Hydroxyfunktion (Tabelle 6.1; #5, #6). Allerdings zeigten NMR-spektroskopische Analysen der Reaktionsprodukte, dass bei der Reaktion der β -Hydroxysulfoximine **301/epi-301** mit TMS-Cyanid **305** weniger Nebenprodukte gebildet wurden, als bei der Reaktion mit TMS-Imidazol **304**. Weiterhin konnte bei diesem Reagenz, im Gegensatz zum TMS-Imidazol, der Reagenzüberschuss im Vakuum entfernt werden. Somit erwies sich TMS-Cyanid **305** als am besten für die Silylierung der β -Hydroxysulfoximine **301/epi-301** geeignet.

In Abbildung 6.3 sind zum Beleg der Reaktivität von TMS-Cyanid als Silylierungsreagenz für die β -Hydroxysulfoximine **301/epi-301** Spektrenausschnitte des Rohproduktes der Silylierung (grün) im Vergleich zu denen des Rohproduktes der Hydroxyalkylierung (blau) dargestellt. Deutlich ist die vollständige Abwesenheit der β -Hydroxysulfoximine **301/epi-301** im Reaktionsprodukt und die Bildung eines neuen Signalsatzes mit den Trimethylsilylprotonen bei 0.16 ppm zu erkennen. Die Produktsignale zeichnen sich durch eine erhöhte Breite aus, welche die konformationelle Eingeschränktheit und die sterische Überfrachtung des Systems nochmals verdeutlicht.

Der hohe Gehalt an Methylsulfoximin **40** im Silylierungsprodukt ist nicht auf eine Retro-Hydroxyalkylierung, sondern auf den Einsatz des Rohproduktes des Silylierungsversuches mit TMSDMA (Tabelle 6.1; #2) als Edukt zurückzuführen.

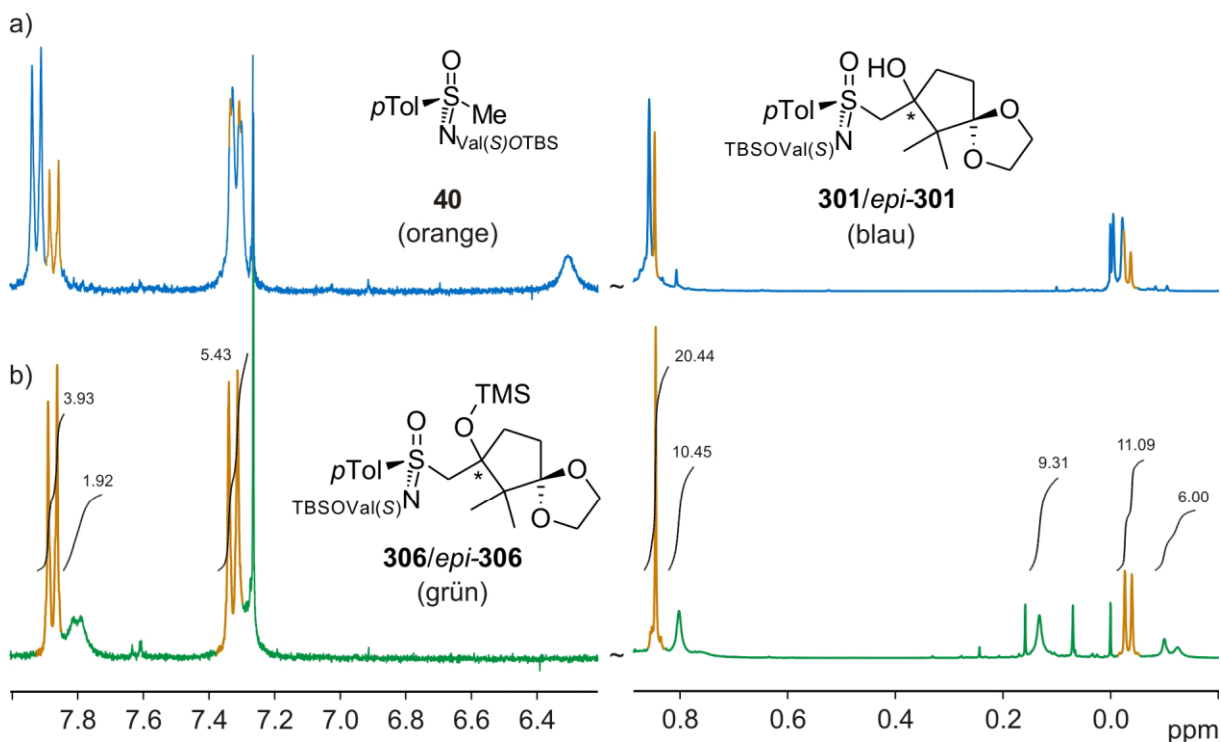
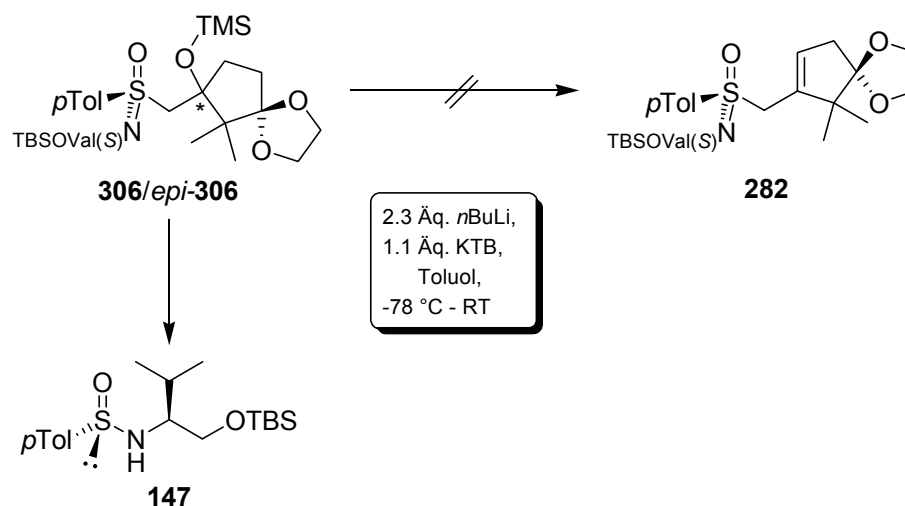


Abbildung 6.3: a) ^1H -NMR-Ausschnitte der Hydroxyalkylierung (blau) im Vergleich zu b) ^1H -NMR-Ausschnitten der Silylierung mit TMS-Cyanid (grün); Signale des Methylsulfoximins **40** sind orange hervorgehoben.

Abschließend sollten die Silylether **306/epi-306** ohne weitere Aufreinigung in einer Eliminierungs-Isomerisierungs-Reaktion mit Schlosser-Lochmann-Base (siehe auch Schema 2.7, S. 21) in das Ketal-geschützte 2-Alkenylsulfoximin **282** überführt werden (Schema 6.9). Die NMR-spektroskopische Untersuchung des Rohproduktes dieser Reaktion zeigte allerdings nicht die Bildung der Zielverbindung **282** sondern die Bildung des Sulfinamids **147** (Abbildung 6.4).



Schema 6.9: Versuch der Synthese des Oxocyclopentenylmethylsulfoximins **282** durch Einwirkung von Schlosser-Lochmann-Base auf die Silylether **306/epi-306**.

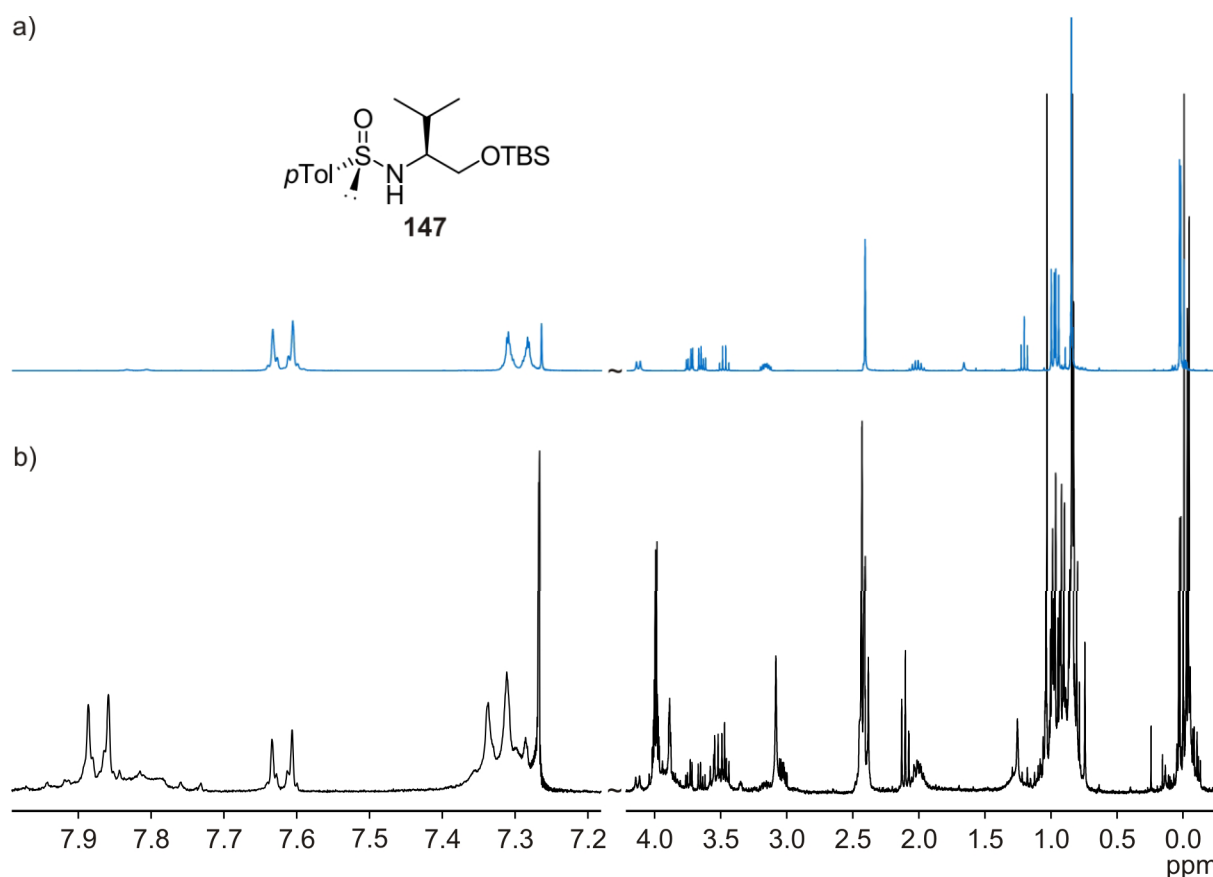
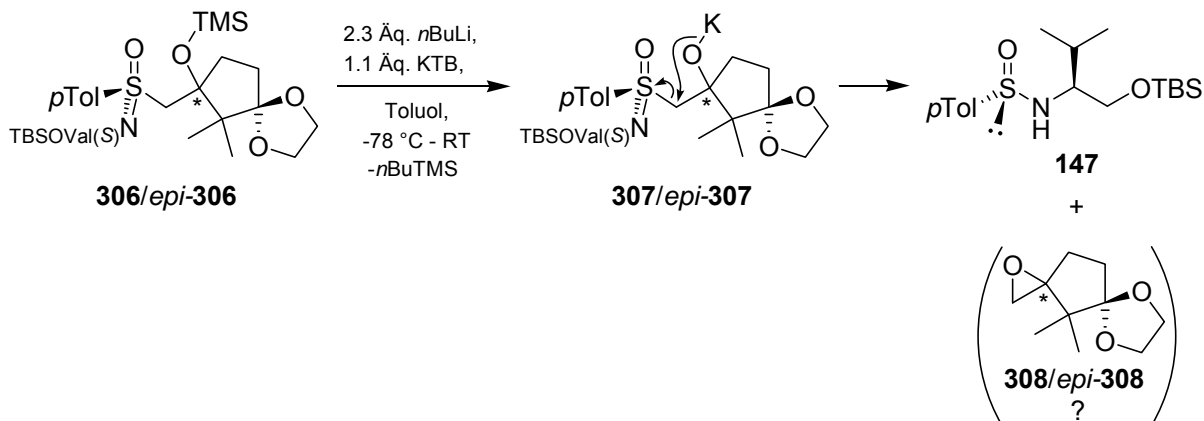


Abbildung 6.4: a) Ausschnitte des Spektrums des Sulfonamids **147** (blau) im Vergleich zu b) Ausschnitten des ¹H-NMR-Rohproduktspektrums nach der Umsetzung mit Schlosser-Lochmann-Base (schwarz).

Die Bildung des Sulfinamids **147** könnte auf die Abspaltung der Trimethylsilylgruppe durch die Schlosser-Lochmann-Base zurückzuführen sein, die bei diesem sterisch gehinderten System schneller zu sein scheint als die Deprotonierung in der α -Position zum Sulfoximinauxiliar (Schema 6.10).



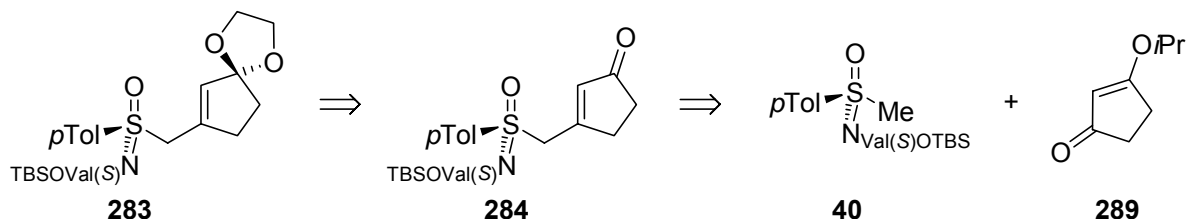
Schema 6.10: Möglicher Reaktionsmechanismus für die Bildung des Sulfinamids **147**.

Den dadurch gebildeten Kaliumalkoholaten **307/epi-307** ist in dem Reaktionsmedium Toluol bei -78 °C bis Raumtemperatur offensichtlich ein anderes Schicksal beschieden, als in THF bei Raumtemperatur (Tabelle 6.1; #3, #4), da sich hier das Sulfinamid **147** anstelle des Methylsulfoximins **40** bildet. Wahrscheinlich greifen in der Folge die Alkoholate **307/epi-307** den α -Kohlenstoff unter Bildung der Epoxide **308/epi-308** und der Abspaltung der Fluchtgruppe **147** an (Schema 6.10). Dieser Mechanismus konnte allerdings durch die NMR-spektroskopische Untersuchung des Rohproduktes nicht verifiziert werden, da die Epoxide **308/epi-308** nicht nachgewiesen werden konnten.

Aufgrund der mannigfaltigen Probleme in der Synthesesequenz zum Ketal-geschützten Oxocyclopentenylmethylsulfoximin **282** wurde an diesem Punkt das Ziel der Synthese des Azabicyclus **277** verworfen.

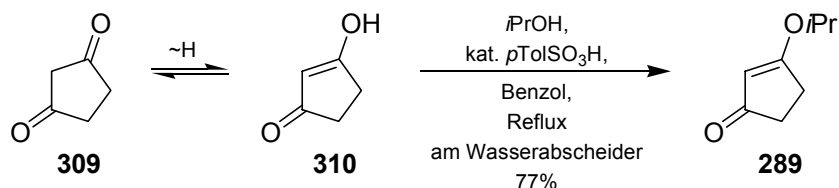
6.2.2.2 Studien zum Ketal-geschützten Oxocyclopentenylmethylsulfoximin **283**

Das Ketal-geschützte Sulfoximin **283** plante man aus dem Ketosulfoximin **284** herzustellen (Schema 6.11). Letzteres sollte aus 1-Isopropoxy-cyclopent-1-en-3-on **289** und dem Methylsulfoximin **40** synthetisiert werden.



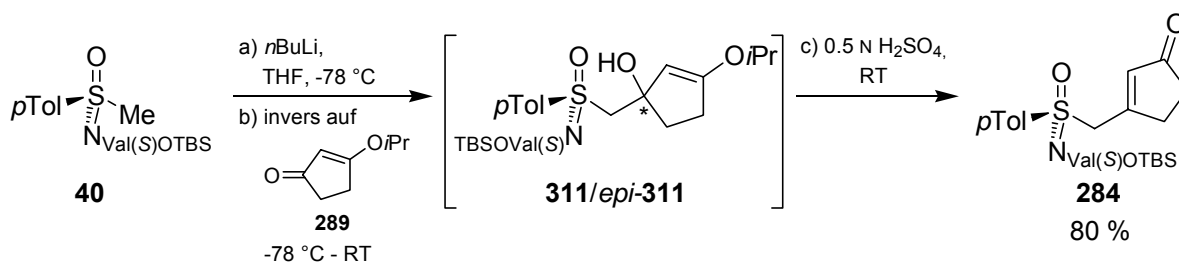
Schema 6.11: Retrosynthese des Ketal-geschützten Oxocyclopentenylmethylsulfoximins **283**.

Die Darstellung des vinylogenen Esters **289** gelang durch sauer-katalysierte Veresterung von Cyclopentan-1,3-dion **309** mit Isopropanol in einer Ausbeute von 77 % (Schema 6.12).



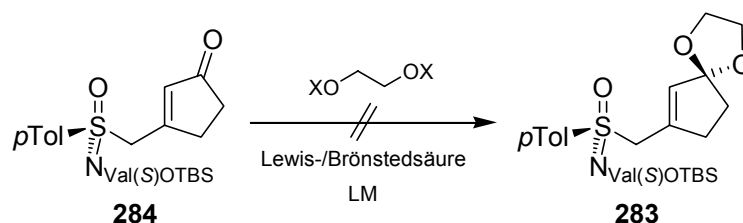
Schema 6.12: Säure-katalysierte Veresterung von Cyclopentan-1,3-dion **309** mit Isopropanol.

Nach der Deprotonierung des Methylsulfoximins **40** mit *n*-Butyllithium wurde die Carbonylfunktion des vinylogenen Esters **289** mit dem gebildeten Anion hydroxyalkyliert (Schema 6.13). Die dadurch *in situ* erhaltenen epimeren Addukte **311/epi-311** setzte man mit Schwefelsäure, unter Spaltung des Enolethers zur Carbonylgruppe und Dehydratisierung der Alkoholfunktion zur konjugierten Doppelbindung,^[70] zum gewünschten Sulfoximin **284** um. Man erhielt so über zwei Stufen das α,β -ungesättigte Keton **284** in einer Gesamtausbeute von 80 % (Schema 6.13).

**Schema 6.13:** Synthese des Oxocyclopentenylmethylsulfoximins **284**.

Anschließend versuchte man das α,β -ungesättigte Keton **284** in das Ketal **283** zu überführen. Von den zahlreichen in der Literatur bekannten Reagenzien zur Überführung von Keto- in Ketalgruppen, sind nur wenige mit dem Erhalt einer vorhandenen OTBS-Schutzgruppe vereinbar, da viele der als Katalysatoren eingesetzten Brönstedsäuren in Verbindung mit dem Reaktionswasser der Ketalisierung auch befähigt sind die Schutzgruppe abzuspalten. Weiterhin führt die Verwendung von Brönstedsäuren mit hoher Acidität (wie z.B. *para*-Toluolsulfonsäure) bei der Ketalisierung von α,β -ungesättigten Ketonen zur unerwünschten Migration der Doppelbindung in die β,γ -Position.^[172]

Daher wählte man für das erste Experiment die Brönstedsäure Pyridinium-*para*-toluolsulfonat (PPTS), welche sich durch eine geringe Acidität auszeichnet, konnte aber in der durch PPTS katalysierten Reaktion des α,β -ungesättigten Ketons **284** mit Glycol keinen Umsatz zum Ketal **283** feststellen (Tabelle 6.2; #1).

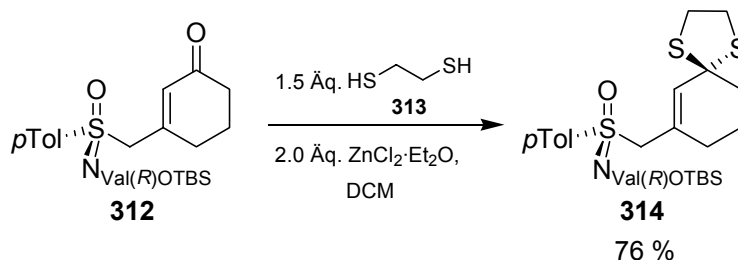
Tabelle 6.2: Versuche zur Überführung des α,β -ungesättigten Ketons **284** in das Ketal **283**.

#	XOCH ₂ CH ₂ OX	Lewis-/Brönstedsäure	LM	Ergebnis ^[c]
1	1.5 Äq. Glycol	1.2 Äq. PPTS ^[b]	Benzol	keine Reaktivität ^[d]
2	2.0 Äq. BTSE ^[a]	1.1 Äq. TBSOTf	abs. DCM	keine Reaktivität ^[e]
3	1.1 Äq. BTSE ^[a]	0.6 Äq. TMSOTf	abs. DCM	partielle Zersetzung ^{[f],[g]}
4	0.9 Äq. BTSE ^[a]	1.7 Äq. TMSOTf	abs. DCM	Zersetzung ^{[f],[h]}

^[a]1,2-Bis(trimethylsiloxy)ethan; ^[b]Pyridinium-*para*-toluolsulfonat; ^[c]durch dünnschichtchromatographische und NMR-spektroskopische Analyse der Rohprodukte bestimmt; ^[d]nach 1.5 Stunden Reflux am Wasserabscheider; ^[e]nach 3 Stunden -78 °C; ^[f]nach 10 Minuten -78 °C; ^[g]nach 5 Tagen RT; ^[h]nach 2.5 Tagen RT.

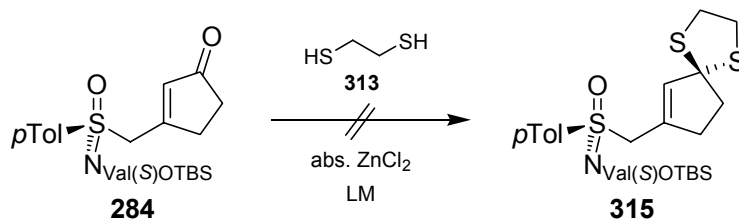
Auch die Lewissäure Trimethylsilyltriflat (TMSOTf) ist in der Literatur als Katalysator für die Ketalisierung α,β -ungesättigter Ketone mit 1,2-Bis(trimethylsiloxy)ethan (BTSE) unter Erhalt der Doppelbindungsposition beschrieben.^[172,173] Allerdings ist auch bekannt, dass TMSOTf in der Lage ist OTBS-Schutzgruppen gegen OTMS-Schutzgruppen auszutauschen.^[174,175] Daher wählte man im folgenden Experiment für die Ketalisierung des α,β -ungesättigten Ketons **284** *tert*-Butyldimethylsilyltriflat (TBSOTf) als Lewissäure,^[176,177] da man sich so größere Chancen für den Erhalt der OTBS-Schutzgruppe versprach, konnte aber wiederum keinen Umsatz zum Ketal **283** detektieren (Tabelle 6.2; #2). Die Verwendung von TMSOTf bei erhöhten Temperaturen führte weder zum Ketal **283** noch zum befürchteten Austausch der Silylschutzgruppe. Wohl aber war eine unselektive Zersetzung zu einer Vielzahl von Verbindungen zu beobachten (Tabelle 6.2; #3, #4).

M. Vogt konnte während ihrer Diplomarbeit^[70] ein dem vorliegenden System ähnliches Keton **312** unter Zinkchloridkatalyse mit 1,2-Ethandithiol **313** zum Thioketal **314** umsetzen (Schema 6.14).



Schema 6.14: Thioketalisierung des Ketons **312** durch M. Vogt.

Daher versuchte man dieses Verfahren auf das α,β -ungesättigte Keton **284** zu übertragen. Bei Raumtemperatur konnte allerdings kein Umsatz nachgewiesen werden (Tabelle 6.3, #1, #2). Die Erhöhung der Reaktionstemperatur bis zum Reflux des jeweiligen Lösungsmittels führte hingegen wieder zur unselektiven Zersetzung des Edukts **284**, wobei mindestens vier Verbindungen beobachtet wurden (Tabelle 6.3, #3, #4, #5).

Tabelle 6.3: Versuche zur Überführung des α,β -ungesättigten Ketons **284** in das Dithioketal **315**.

#	Äq. 313	Äq. ZnCl ₂	LM	Ergebnis ^[a]
1	1.5	2.0	DCM	keine Reaktivität ^[b]
2	1.5	2.0	DCM/Et ₂ O 3:1	keine Reaktivität ^[c]
3	1.5	2.0	DCM/Et ₂ O 3:1	partielle Zersetzung ^[d]
4	1.5	2.0	THF	partielle Zersetzung ^[e]
5	2.3	3.0	THF	Zersetzung ^[e]

^[a]durch dünnstschichtchromatographische und NMR-spektroskopische Analyse der Rohprodukte bestimmt; ^[b]nach 1 Stunde RT; ^[c]nach 1.5 Stunden RT; ^[d]nach 13 Stunden Reflux; ^[e]nach 36 Stunden Reflux.

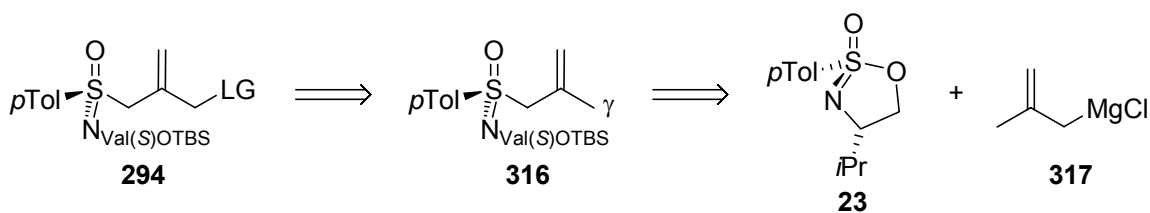
Die NMR-spektroskopische Untersuchung der Rohprodukte deutete auf Redoxreaktionen zu Substanzen hin, die Schwefelzentren der Oxidationsstufe IV beinhalten.

Aufgrund der Ergebnisse beschloss man, keine weiteren Ketalisierungsexperimente zu unternehmen und stellte an diesem Punkt die Forschung zur Synthese des Azabicyclus **278** ein.

6.2.3 Studien zum Carboxyl-substituierten Cyclopentenylmethylsulfoximin **292**

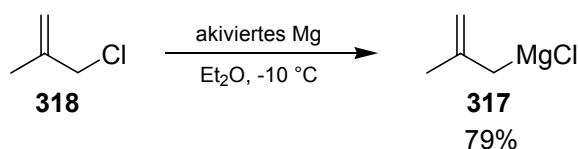
Der Retrosynthese in Schema 6.2 (S. 100) folgend, ist ein effizienter Zugang zum in der γ -Position mit einer Fluchtgruppe versehenen Methallylsulfoximin **294** eine essentielle Voraussetzung für die Synthese des Carboxyl-substituierten Cyclopentenylmethylsulfoximins **292**.

Die Synthese dieser Schlüsselverbindung plante man, über eine selektive Funktionalisierung der γ -Position des Methallylsulfoximins **316** mit einer Fluchtgruppe (LG) zu verwirklichen (Schema 6.15). Das Edukt **316** sollte über eine Ringöffnung des Sulfonimidats **23** mit dem Methallylgrignardreagenz **317** erfolgen.



Schema 6.15: Retrosynthese des in γ -Position mit einer Fluchtgruppe versehenen Methallylsulfoximins **294**.

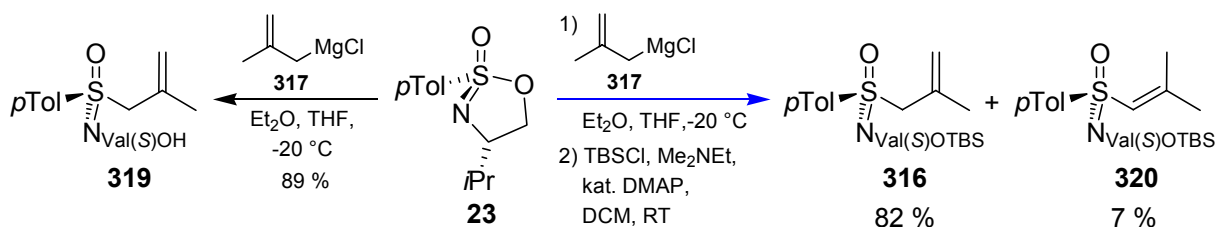
Das Grignardreagenz **317** wurde durch Reaktion von Magnesiumspänen mit Methallylchlorid **318** in Diethylether bei $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ dargestellt, um die bei höheren Temperaturen eintretende Wurtz-Kupplung des Methallylmagnesiumchlorids **317** mit seinem Edukt **318** zu unterdrücken.



Schema 6.16: Synthese von Methallylmagnesiumchlorid **317**.

Eine titrimetrische Bestimmung des Gehalts der Lösung ergab bei dieser Temperatur eine Ausbeute an Grignardreagenz **317** von 79 %. Zur Gewährleistung der Reaktivität des Magnesiums bei tiefen Temperaturen erwies sich eine Aktivierung des Magnesiums als unumgänglich, welche sowohl durch Rühren der Magnesiumspäne unter Argon über Nacht, als auch durch die Verwendung des Starters 1,2-Dibromethan erfolgte.

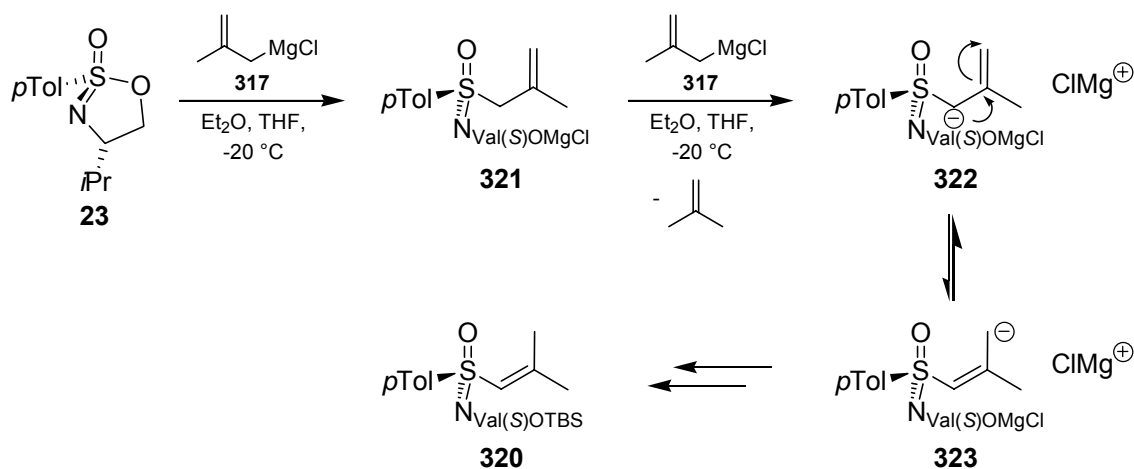
Die Öffnung des Sulfonimidats **23** unter Inversion der Konfiguration am Schwefelzentrum mit 4 Äq. Methallylmagnesiumchlorid **317** bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ergab nach flashchromatographischer Aufreinigung das Methallylsulfoximin **319** in sehr guter Ausbeute von 89 % (Schema 6.17, schwarzer Reaktionspfad).



Schema 6.17: Darstellung der Methallylsulfoximine **316**, **319** und des Vinylsulfoximins **320**.

Bei weiteren Versuchen verzichtete man auf die Aufreinigung und schützte die freien Hydroxygruppen der Rohprodukte mit einer TBS-Schutzgruppe. Durch flashchromatographische Aufreinigung gelang dann neben der Isolierung des gewünschten Methallylsulfoximins **316** (82 %) auch die Isolierung des Vinylsulfoximins **320** (7 %) (Schema 6.17, blauer Reaktionspfad).

Die Bildung des Vinylsulfoximins **320** ist auf die Deprotonierung des Oxyanions **321** durch das Grignardreagenz **317** zurückzuführen, die eine Umlagerung der Doppelbindung in die thermodynamisch günstigere, zu den Sulfoximin-Doppelbindungen konjugierte Position nach sich zieht (Schema 6.18).



Schema 6.18: Mechanismus der Bildung des Vinylsulfoximins **320**.

Von den Produkten **316** und **320** konnten Einkristalle erhalten werden, deren Kristallstrukturen in Abbildung 6.5 dargestellt sind. Besonders interessant waren die Kristallstrukturdaten des Methallylsulfoximins **316** (siehe Kapitel 11.1), da sie eine weitgehende Annäherung der Methallyldoppelbindung und des aromatischen Rings der *para*-Tolylgruppe an eine Parallellposition (" π -Stacking") zeigten, durch die sich die gegenseitigen stabilisierenden Wechselwirkungen der π -Systeme bemerkbar machen. Die Einkristalle dieser Verbindung wiesen eine Fehlordnung der Silylschutzgruppe (TBS; Siliziumatom hellblau eingefärbt) auf. In Abbildung 6.5 (links) ist daher eine Überlagerung der TBS-Positionen innerhalb der Fehlordnung dargestellt (Der besseren Übersichtlichkeit halber sind bei identischen Kohlenstoffpositionen nicht alle Protonen in der Überlagerung dargestellt.).

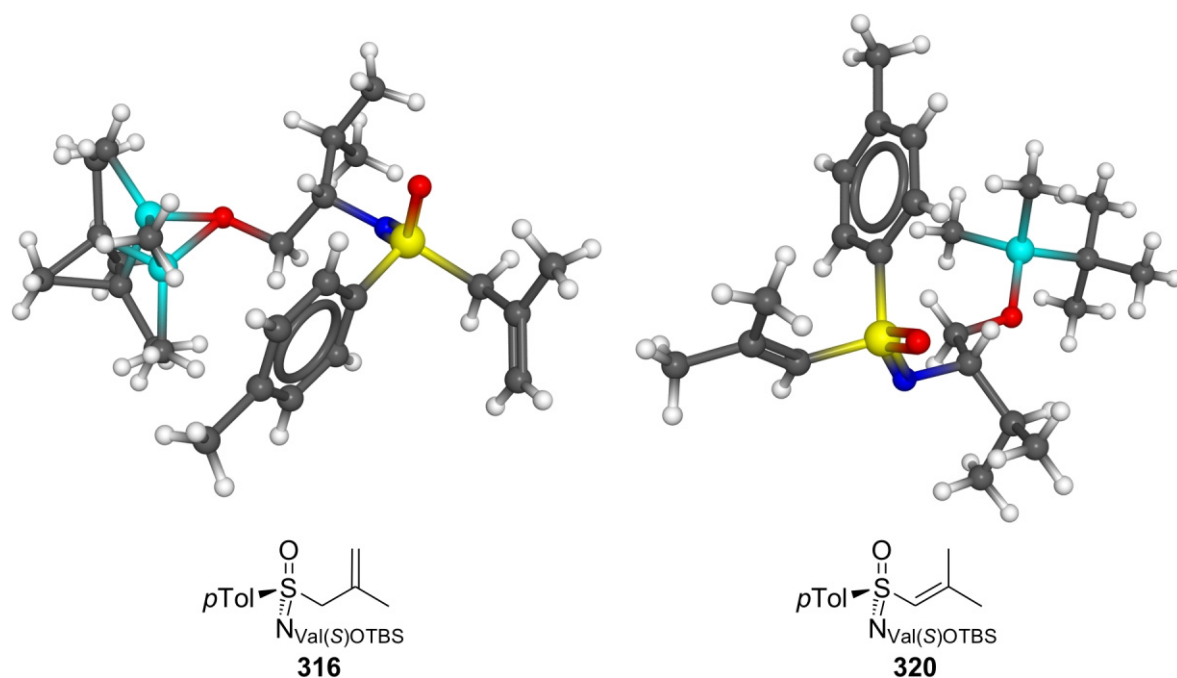
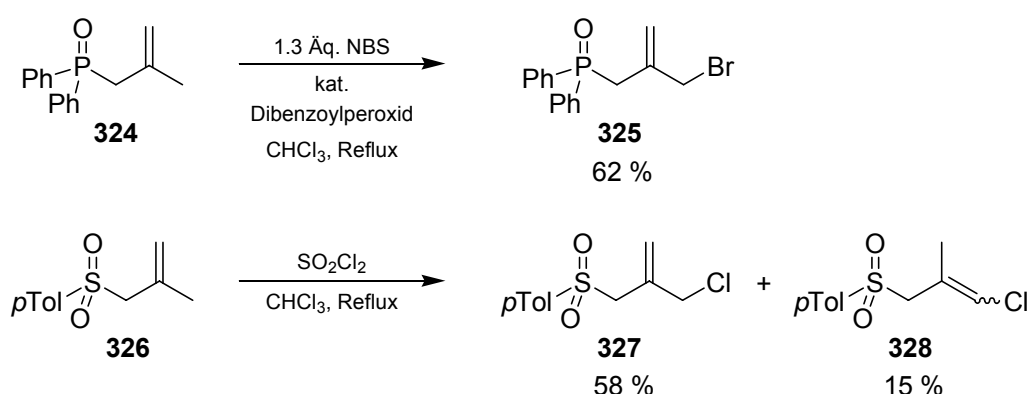


Abbildung 6.5: Kristallstrukturen und Strukturformeln des Methallylsulfoximins **316** und des Vinylsulfoximins **320**.

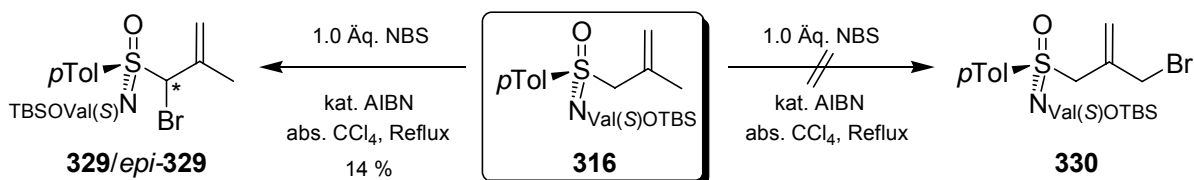
Die Einführung der Fluchtgruppe in der γ -Position des Methallylsulfoximins **316** hoffte man mit einer regioselektiven radikalischen Halogenierung der unsubstituierten Allylposition verwirklichen zu können, da in der Literatur für derartige Reaktionen Präzedenzen zu finden waren. So konnte *M. Harmata*^[178] das Methallylphosphanoxid **324** durch Umsetzung mit *N*-Bromsuccinimid (NBS) und Dibenzoylperoxid als Radikalkettenstarter regioselektiv in der γ -Position bromieren (Schema 6.19, oben).



Schema 6.19: Literaturpräzedenzen für regioselektive radikalische Halogenierungen an akzeptor-substituierten Methallylsystemen.

Weiterhin gelang *P. Breuilles*^[179] die Chlorierung in der γ -Position des Sulfons **326** unter Einwirkung von Sulfurylchlorid (Schema 6.19, unten).

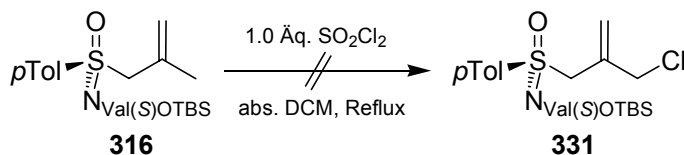
Die Bromierung mit NBS erschien als vorteilhafter, da in der Literatur, anders als bei der Chlorierung mit Sulfurylchlorid, keine Migration der Doppelbindung beschrieben war (siehe Schema 6.19). Daher entschied man sich zuerst für einen Bromierungsversuch am Methallylsulfoximin **316** mit NBS und Azoisobutyronitril (AIBN) als Kettenstarter in Tetrachlorkohlenstoff (Schema 6.20).



Schema 6.20: Bromierungsversuch am Methallylsulfoximin **316** mit NBS und AIBN.

Die radikalische Bromierung mit NBS verlief am Sulfoximin **316** allerdings nicht mit der für das Phosphanoxid **324** beschriebenen hohen Regioselektivität. Schon während der Reaktion zeigte die dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle die Bildung von sieben Produkten, was Anlass zu der Vermutung gab, dass neben den regioisomeren Bromierungen auch Mehrfachbromierungen stattfanden. Flashchromatographisch konnten aufgrund von Zersetzungserscheinungen einiger Produkte auf der stationären Phase der Säule nur zwei Produkte in einer Gesamtausbeute von 14 % isoliert werden. Die Analytik dieser Produkte zeigte, dass es sich um die epimeren α -Bromierungsprodukte **329/epi-329** handelte, während die Bildung der γ -bromierten Zielverbindung **330** nicht nachgewiesen werden konnte.

Die radikalische Chlorierung am Methallylsulfoximin **316** mit Sulfurylchlorid führte zu vier Produkten. NMR-spektroskopisch konnte nachgewiesen werden, dass keines dieser Produkte mehr über olefinische Protonen verfügte und somit die γ -chlorierte Zielverbindung **331** nicht gebildet wurde (Schema 6.21).



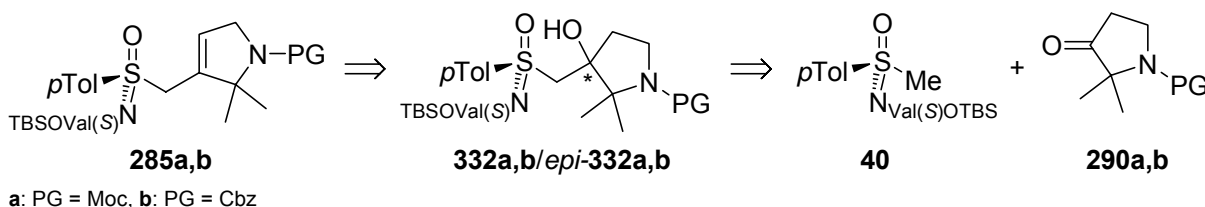
Schema 6.21: Chlorierungsversuch am Methallylsulfoximin **316** mit Sulfurylchlorid.

Eine geradlinige Synthese des γ -Fluchtgruppen-funktionalisierten Methallylsulfoximins **294** und des Azabicyclus **291** schied somit aus. Daher unternahm man keine weiteren Versuche zur Darstellung dieser Verbindungen.

6.2.4 Studien zu *N*-geschützten Azacyclopentenylmethylsulfoximinen

6.2.4.1 Versuche zur Synthese der *N*-Carbamat-geschützten-Azacyclopentenylmethylsulfoximine **285a,b**

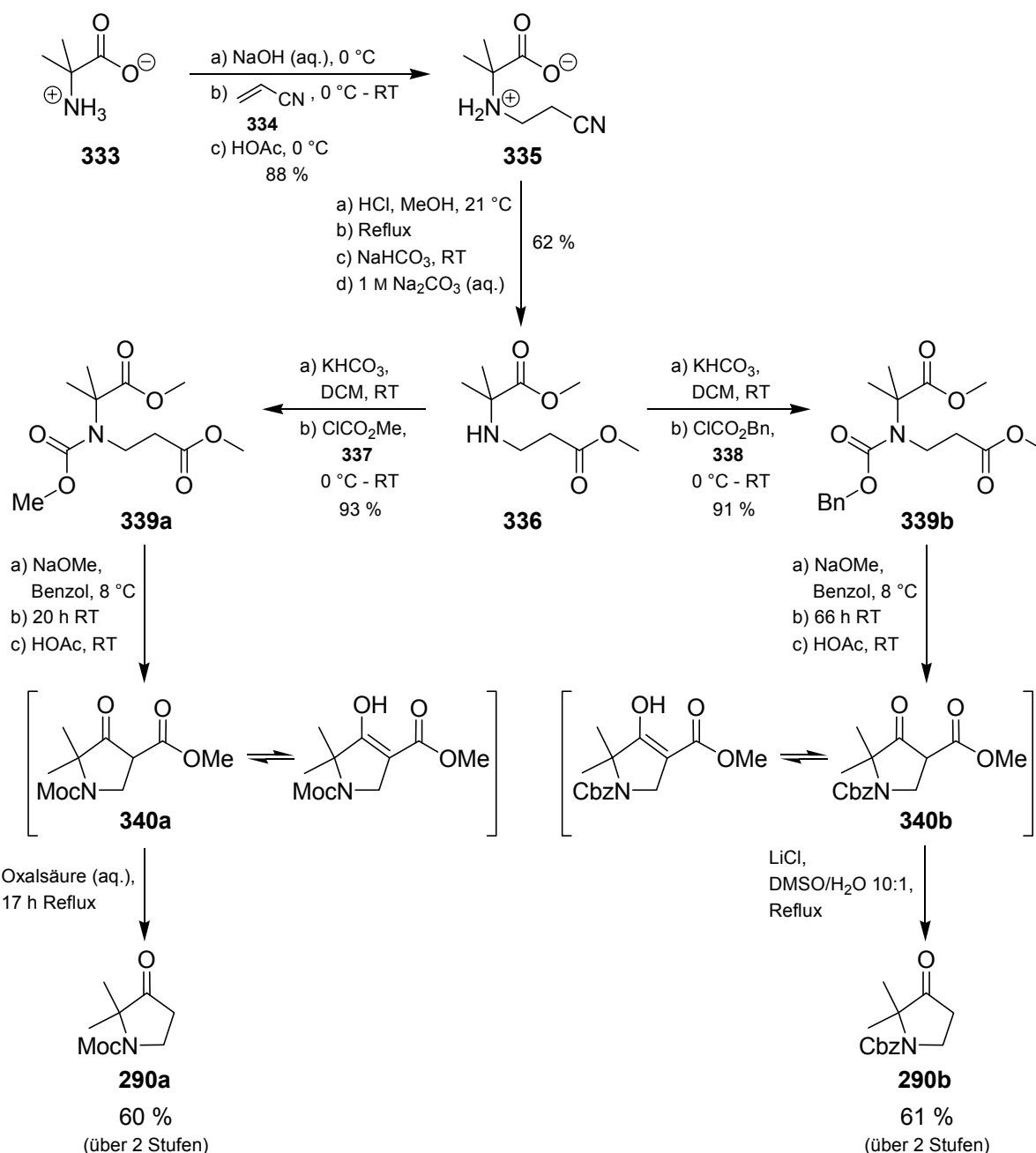
Die *N*-carbamoylierten Azacyclopentenylmethylsulfoximine **285a,b** sollten aus den Aminoketonen **290a,b** und dem Methylsulfoximin **40** zugänglich sein (Schema 6.22).



Schema 6.22: Retrosynthese der *N*-Carbamat-geschützten Azacyclopentenylmethylsulfoximine **285a,b**.

Als Schutzgruppe für die Aminoketone **290a,b** sollte entweder die Methyloxycarbonylgruppe (Moc) oder die Benzyloxycarbonylgruppe (Cbz) zum Einsatz kommen. Die Moc-Gruppe bietet sich an, da sie zum einen schwerer hydrolytisch abspaltbar ist, als die auch zur Schützung der Azabicyclen verwendete Butyloxycarbonylgruppe (Boc) und somit eine sequenzielle Abspaltung der Schutzgruppen erlaubt. Zum anderen wollte man aufgrund der Erfahrungen, die man mit sterisch gehinderten Ketonen (siehe Kapitel 6.2.2.1) gesammelt hatte, in ersten Testreaktionen das kleinste aller Carbamate einsetzen. Die Cbz-Gruppe ist eine interessante Schutzgruppe, da sie im Gegensatz zur der Boc- und Moc-Gruppe auch über Palladium-katalysierte Hydrierung abspaltbar ist.

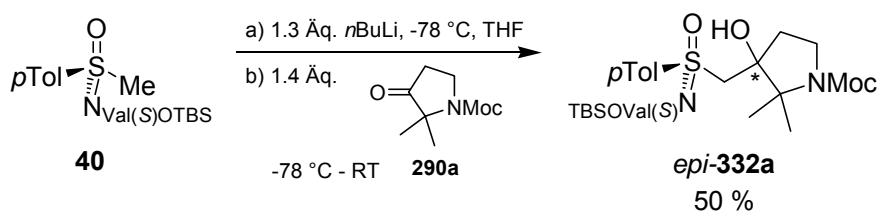
Die Darstellung Aminoketone **290a,b** erfolgte in fünfstufigen Synthesen (Schema 6.23), denen eine zweistufige Sequenz gemein war. In dieser Sequenz wurde zuerst aus Methylalanin **333** über eine Michael-artige Reaktion mit Acrylnitril **334** das *N*-Cyanoethylmethylalanin **335** (88 %) dargestellt, welches dann durch Alkoholyse der Nitrilgruppe mit methanolischer Chlorwasserstoff-Lösung in den Aminoester **336** (62 %) überführt wurde.^[180-183] Anschließend wurde die Aminfunktion des Aminoesters **336** mit Methyloxycarbonylchlorid (MocCl) **337** bzw. Benzyloxycarbonylchlorid (CbzCl) **338** geschützt, wodurch die Carbamat-geschützten Amine **339a**^[183] bzw. **339b** in sehr guten Ausbeuten von 93 % bzw. 91 % erhalten werden konnten.

**Schema 6.23:** Synthese der Aminoketone **290a,b**.

Die Carbamat-geschützten Amine **339a** bzw. **339b** setzte man durch die Einwirkung von Natriummethanolat in Dieckmann-Kondensationen zu den β -Ketoestern **340a** bzw. **340b** um, die man ohne Isolierung durch Decarboxylierung in die Carbamat-geschützten Aminoketone **290a** bzw. **290b** überführte. Im Fall des Moc-geschützten β -Ketoesters **340a** wählte man entsprechend der Literatur^[183,184] Oxalsäure als Decarboxylierungsreagenz, wodurch das Moc-geschützte Aminoketon **290a** in einer Ausbeute von 60 % (über zwei Stufen) erhalten werden konnte.

Für die Umsetzung des Cbz-geschützten β -Ketoesters **340b** zum Cbz-geschützte Aminoketon **290b** in einer Ausbeute von 61 % (über zwei Stufen) wurde hingegen die Krapcho-Reaktion eingesetzt (Schema 6.23).

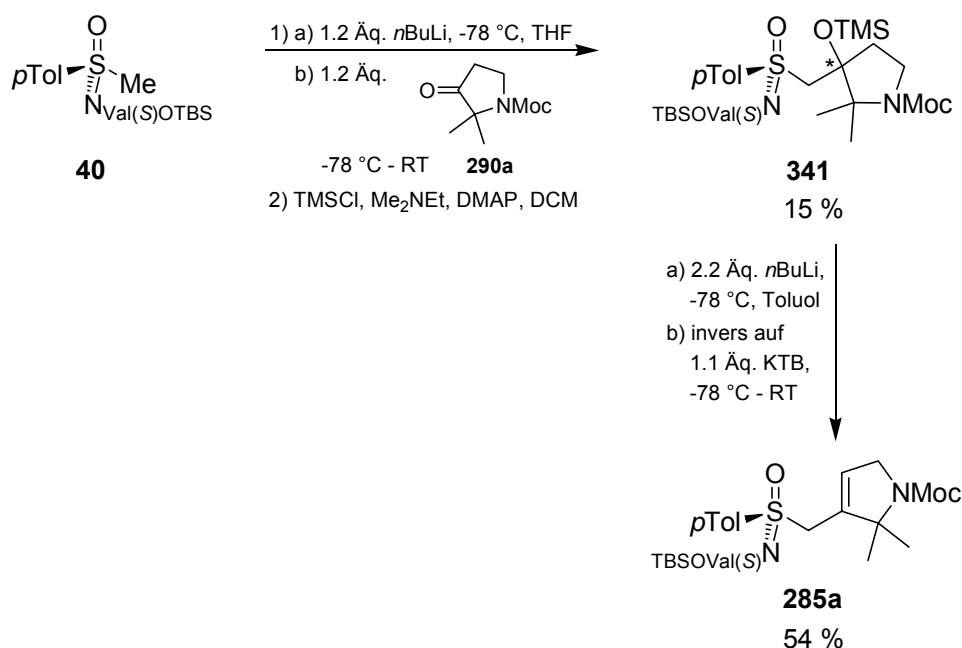
Die Reaktion des lithiierten Methylsulfoximins **40** mit 1.4 Äq. Aminoketon **290a** zu den Azacyclopentanolylmethylsulfoximin **332a/epi-332a** gelang bei sehr gutem Umsatz von ca. 84 % (Rohprodukt- $^1\text{H-NMR}$) mit einem Diastereomerenverhältnis von $dr(\mathbf{332a}/\mathbf{epi-332a}) = 1:3.4$. Allerdings konnte flashchromatographisch nur das Epimer *epi-332a*^[157] in einer Ausbeute von 50 % isoliert werden (Schema 6.24).



Schema 6.24: Darstellung des Azacyclopentanolylmethylsulfoximins *epi-332a*.

Das andere Epimer **332a** ($R_f = 0.40$; PE/Et₂O = 1:2) verblieb aufgrund von sehr ähnlichen R_f Werten in einer Mischung mit den nicht umgesetzten Edukten **40** ($R_f = 0.41$; PE/Et₂O = 1:2) und **290a** ($R_f = 0.38$; PE/Et₂O = 1:2). Daher wurde im Folgenden auf die Isolierung der Azacyclopentanolylmethylsulfoximine **332a/epi-332a** verzichtet.

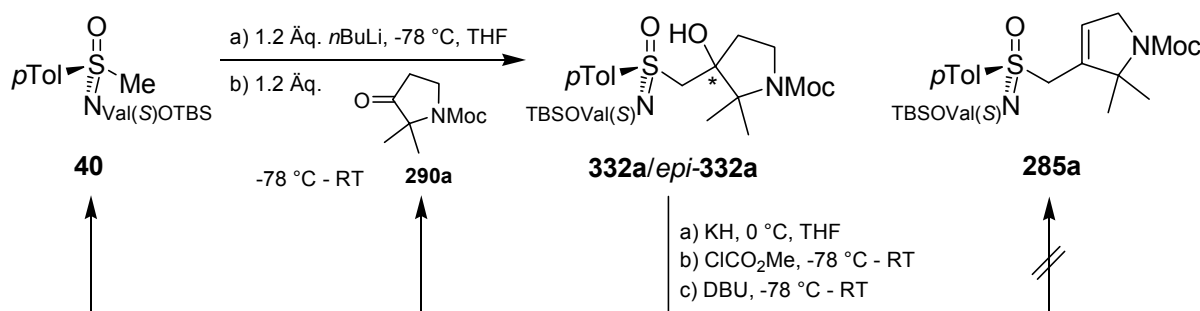
Da man allerdings befürchtete, das überschüssige Aminoketon **290a** könnte in der Eliminierungs-Isomerisierungs-Sequenz stören, setzte man den Ketonüberschuss in der Reaktion zu den Azacyclopentanolylmethylsulfoximin **332a/epi-332a** ohne Umsatzeinbußen auf 1.2 Äq. herab. Die Silylierung der so erhaltenen Rohprodukte **332a/epi-332a** mit einer Silylierungsmischung, bestehend aus 14.0 Äq. *N,N*-Dimethylethylamin, 0.15 Äq. DMAP und 10.5 Äq. Trimethylsilylchlorid, zu den Silylethern **341/epi-341** gelang nach fünf Tagen vollständig (Reaktions-DC; $R_f(\mathbf{341}) = 0.38$, $R_f(\mathbf{epi-341}) = 0.23$ (PE/Et₂O = 1:1)) (Schema 6.25). Allerdings wurde schon nach der wässrigen Aufarbeitung mit eiskalter gesättigter NaHCO₃-Lösung eine partielle Desilylierung beobachtet. Daraufhin versuchte man die Silylether **341/epi-341** durch eine Säulenfiltration abzutrennen und konnte den Silylether **341**^[157] auch in einer Ausbeute von 15 % isolieren. Das Epimer *epi-341* verblieb allerdings in einer Mischung mit dem Methylsulfoximin **40**.



Schema 6.25: Darstellung des Azacyclopentenylmethylsulfoximins **285a**.

In Abwandlung zur Standard-Eliminierungs-Isomerisierungsprozedur mit Schlosser-Lochmann-Base wurde die Eliminierung der OTMS-Fluchtgruppe aus dem Silylether **341** durch alleinige Deprotonierung mit 2.15 Äq. *n*-Butyllithium bei -78 °C eingeleitet. Erst im Anschluss daran gab man die Lösung zu einer Suspension von 1.13 Äq. KTB in Toluol, ließ die Reaktionslösung dann langsam auf Raumtemperatur kommen, rührte zur Vervollständigung der Isomerisierung zum Azacyclopentenylmethylsulfoximin **285a** über Nacht und konnte nach flashchromatographischer Aufreinigung das Azacyclopentenylmethylsulfoximin **285a** in einer Ausbeute von 54 % (ausgehend vom Silylether **341**) synthetisieren (Schema 6.25).

Aufgrund der Schwierigkeiten bei der Einführung der Trimethylsilylgruppe auf diesem Weg versuchte man auch, die Azacyclopentanolylmethylsulfoximine **332a/epi-332a** (Rohprodukte) in einer alternativen Reaktionssequenz nach *H.-J. Gais*^[69] über die Generierung einer Methylcarboxylatfluchtgruppe und die Eliminierung/Isomerisierung mit DBU in das Azacyclopentenylmethylsulfoximin **285a** zu überführen (Schema 6.26).

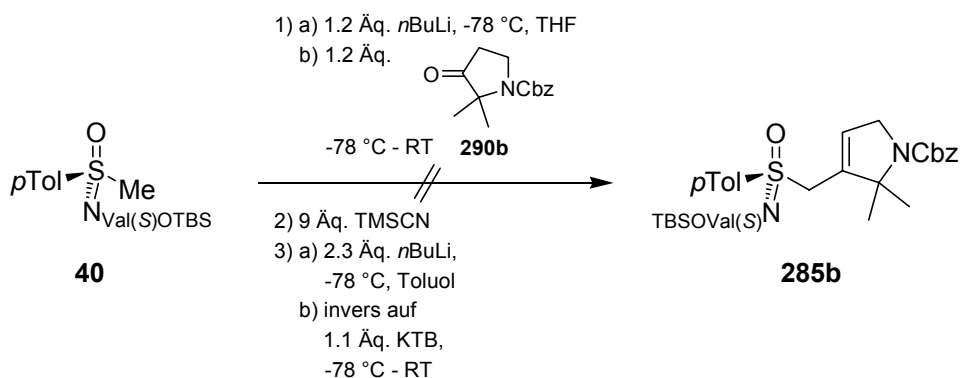


Schema 6.26: Versuch zur Darstellung des Azacyclopentenylmethylsulfoximins **285a** in einer alternativen Reaktionssequenz nach *H.-J. Gais*.^[69]

Anstelle der Bildung von Zielverbindung **285a** beobachtete man allerdings nur eine partielle Retroreaktion zum Methylsulfoximin **40** und zum Aminoketon **290a**.

Somit konnte das *N*-Moc-geschützte Azacyclopentenylmethylsulfoximin **285a** zwar synthetisiert werden (siehe Schema 6.25), allerdings ließ die Gesamtausbeute über drei Stufen mit nur 8 % zu wünschen übrig, daher verzichtete man auf die Synthese von Azabicyclen.

Die größten Ausbeuteverluste der in Schema 6.25 gezeigten Sequenz wurden durch die mangelnde flashchromatographische Abtrennbarkeit der Intermediate von den Edukten und die hydrolytische Spaltung der TMS-Ether bei der wässrigen Aufarbeitung verursacht. Um diese Probleme zu umgehen, plante man eine Reaktionssequenz ohne flashchromatographische Isolierung von Intermediaten und unter Umgehung der wässrigen Aufarbeitung nach der Einführung der Silylschutzgruppe durch die Verwendung des Silylierungsreagenzes TMSCN, wobei überschüssiges Reagenz im Vakuum entfernt werden sollte. Da das *N*-Cbz-geschützte Azacyclopentenylmethylsulfoximin **285b** aufgrund der leichteren Abspaltbarkeit der Schutzgruppe das für die weitere Synthese attraktivere System darstellte, wählte man das sterisch anspruchsvollere *N*-Cbz-geschützte Aminoketon **290b** als Substrat, welches man mit dem Methylsulfoximin **40** nach Lithiierung in einer Hydroxyalkylierungsreaktion umzusetzen versuchte (Schema 6.27).



Schema 6.27: Versuch der Darstellung des Azacyclopentenylmethylsulfoximins **285b**.

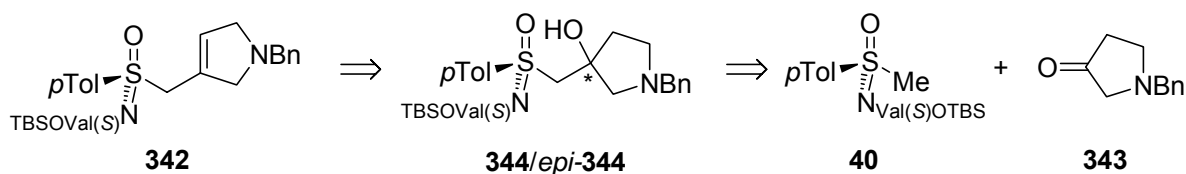
Die Rohprodukte der Reaktion wurden mit TMSCN silyliert und anschließend analog zur vorangegangenen Sequenz der Eliminierungs-Isomerisierungs-Reaktion mit Schlosser-Lochmann-Base unterworfen (Schema 6.27). Die NMR-Spektren der Rohprodukte waren aufgrund von Signalüberlagerungen und des Auftretens von Rotameren komplex. Mit Sicherheit kann aber aufgrund des Fehlens jeglicher olefinischer Signale im ^1H -NMR-Spektrum festgestellt werden, dass das *N*-Cbz-geschützte Azacyclopentenylmethylsulfoximin **285b** nicht gebildet wurde.

Daher beschloss man, trotz des Risikos der Enaminbildung, die Ringposition ζ (siehe Abbildung 6.1) bei den folgenden Versuchen unfunktionalisiert zu lassen.

6.2.4.2 Synthese des *N*-Benzyl-Azacyclopentenylmethylsulfoximins **342**

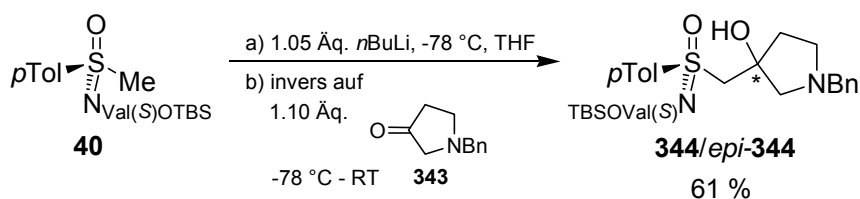
Für die Synthese des in der Ringposition ζ unfunktionalisierten *N*-Benzyl-Azacyclopentenylmethylsulfoximins **342** wählte man das kommerziell erhältliche *N*-Benzyl-geschützte Aminoketon **343** als Edukt.

Das *N*-Benzyl-azacyclopentenylmethylsulfoximin **342** sollte durch die Überführung der Hydroxyfunktion der *N*-Benzyl-azacyclopentanolylmethylsulfoximine **344/epi-344** in eine Trimethylsiloxyfluchtgruppe, anschließende Eliminierung der Fluchtgruppe mit *n*-Butyllithium und Isomerisierung zur endocyclischen Doppelbindung mit Schlosser-Lochmann-Base dargestellt werden. Die β -Hydroxysulfoximine **344/epi-344** wiederum plante man aus dem *N*-Benzyl-geschützten Aminoketon **343** und dem Methylsulfoximin **40** in einer Hydroxyalkylierungsreaktion zu synthetisieren (Schema 6.28).



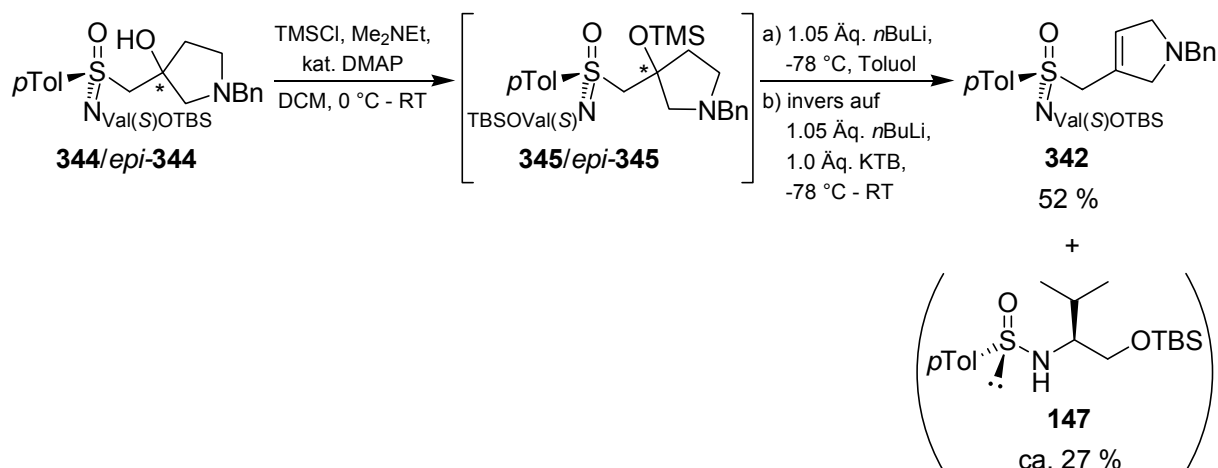
Schema 6.28: Retrosynthese des *N*-Benzyl-geschützten Azacyclopentenylmethylsulfoximins **342**.

Für die Umsetzung des Aminoketons **343** mit dem Methylsulfoximin **40** wählte man eine inverse Reaktionsführung, bei der nach der Deprotonierung mit *n*-Butyllithium eine Lösung des lithiierten Methylsulfoximins **40** langsam zur Lösung des Aminoketons **343** getropft wurde. Dadurch erhoffte man sich die Enolat/Enamin-Bildung gegenüber dem nukleophilen Angriff des Anions auf den Carbonylkohlenstoff des Aminoketons **343** zu unterdrücken. Trotzdem verlief die Reaktion zu den Azacyclopentanolylmethylsulfoximin **344/epi-344** unter unvollständigem Umsatz (Rohprodukt-¹H-NMR: 69 %). Die säulenchromatographische Aufreinigung des Rohproduktes lieferte die Sulfoximine **344/epi-344** in befriedigender Ausbeute von 61 % (Schema 6.29).



Schema 6.29: Darstellung der *N*-Benzyl-Azacyclopentanolylmethylsulfoximine **344/epi-344**.

Im Anschluss konnten die Hydroxyfunktionen der β -Hydroxysulfoximine **344/epi-344** mit einer Silylierungsmischung bestehend aus Trimethylsilylchlorid, *N,N*-Dimethylethylamin und einer katalytischen Menge DMAP vollständig in Siloxyfluchtgruppen überführt werden. Die erhaltenen Silylether **345/epi-345** wurden ohne flashchromatographische Aufreinigung als Substrate für die Eliminierungs-Isomerisierungs-Prozedur zum Azacyclopentenylmethylsulfoximin **342** eingesetzt (Schema 6.30).



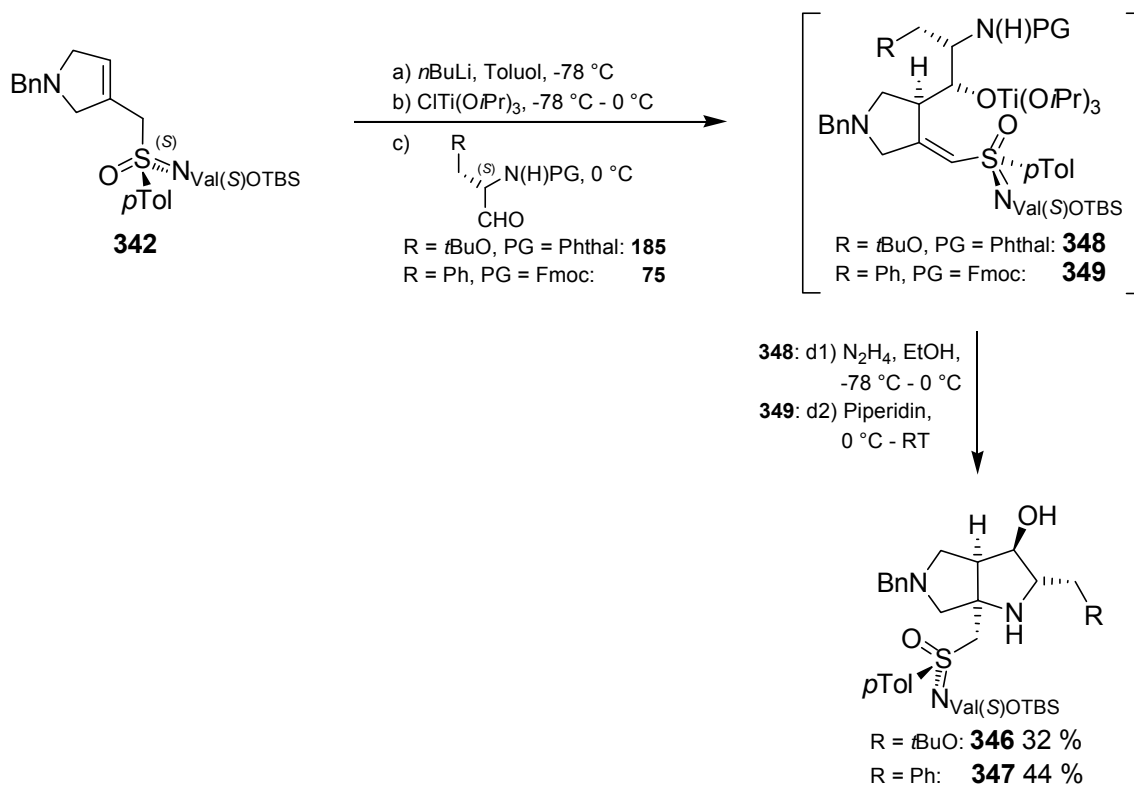
Schema 6.30: Darstellung des *N*-Benzyl-Azacyclopentanolmethylsulfoximins **342** aus den *N*-Benzyl-Azacyclopentanolmethylsulfoximininen **344/epi-344**.

In Abwandlung zur Standardprozedur wurde die Eliminierung der OTMS-Fluchtgruppe aus den Silylethern **345/epi-345** durch alleinige Deprotonierung mit 1.05 Äq. *n*-Butyllithium in Toluol bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ eingeleitet. Erst im Anschluss daran gab man die Lösung zu einer Suspension von 1.0 Äq. KTB und 1.05 Äq. *n*-Butyllithium in Toluol, ließ dann die Reaktionsmischung langsam auf Raumtemperatur kommen, rührte noch bis zur Vervollständigung der Isomerisierung zum Sulfoximin **342** bei dieser Temperatur und konnte dieses nach flashchromatographischer Aufreinigung in einer Ausbeute von 52 % über zwei Stufen synthetisieren.

Als Nebenprodukt konnte NMR-spektroskopisch das Sulfinamid **147** nachgewiesen werden (Rohprodukt- ^1H -NMR: ca. 27 %). Dessen Bildung könnte, analog zum in Schema 6.10 (S. 110) formulierten Mechanismus, auf die Abspaltung der Trimethylsilylgruppe durch die Basen und die anschließende Bildung von Epoxiden unter der Abspaltung der Fluchtgruppe **147** zurückzuführen sein.

6.3 Synthese von Diazabicyclo[3.3.0]octanen

Die Darstellung der Diazabicyclo[3.3.0]octane **346** und **347** (Schema 6.31) erfolgte ausgehend vom *N*-Benzyl-Azacyclopentenylmethylsulfoximin **342** analog zu γ -Hydroxyalkylierungs-Cyclisierungs-Sequenzen von *M. Reggelin* (siehe auch Kapitel 2.2 und 2.3). Dazu wurde das Sulfoximin **342** nach der Deprotonierung mit *n*-Butyllithium durch Transmetallierung mit Chlorotris(isopropoxy)titan zunächst in die Organotitanspezies überführt, die im Anschluss mit den Aminoaldehyden **185** und **75** in γ -Hydroxyalkylierungen umgesetzt wurden. Da *S. Slavik*^[23] parallel zu dieser Arbeit bei ähnlichen Reaktionen feststellte, dass bei 0 °C unter Erhalt der Stereoselektivität höhere Ausbeuten erzielt werden können als bei -78 °C, erfolgten die γ -Hydroxyalkylierungen in Abwandlung zu den Standardsequenzen bei 0 °C.



Schema 6.31: Darstellung der Diazabicyclo[3.3.0]octane **346** und **347**.

Die Cyclisierung der *in situ* erhaltenen γ -Hydroxyalkylierungsprodukte wurde anschließend nach dem “one pot“-Verfahren durchgeführt (siehe hierzu auch Kapitel 2.3). Im Fall der γ -Hydroxyalkylierung des Sulfoximins **342** mit *N*-Phthal-geschütztem (*S*)-*O*-*tert*-Butyl-Serinal **185**, gab man nach der Bildung des γ -Hydroxyalkylierungsproduktes **348** Hydrazinhydrat-Lösung (aq.) in Ethanol zur Reaktionslösung, um die Schutzgruppe

abzuspalten und die Cyclisierung einzuleiten (Schema 6.31, d1; siehe hierzu auch Kapitel 2.3). Auf diese Weise konnte das Diazabicyclo[3.3.0]octan **346** in einer Ausbeute von 32 % synthetisiert werden.

Im Fall der γ -Hydroxyalkylierung mit *N*-Fmoc-geschütztem (*S*)-Phenylalaninal **75**, wurde nach der Bildung des γ -Hydroxyalkylierungsproduktes **349** zur Abspaltung der Schutzgruppe Piperidin zu der Reaktionslösung gegeben (Schema 6.31, d2, siehe hierzu auch Kapitel 2.3). Diese Sequenz lieferte das Diazabicyclo[3.3.0]octan **347** in befriedigender Ausbeute von 44 %.

6.4 Vergleich mit den β -Turn Parametern nach *J. B. Ball*

Die Diazabicyclo[3.3.0]octane **346** und **347** konnten leider nur als farblose Schäume isoliert werden. Somit waren sie der Strukturaufklärung per Kristallstrukturanalyse nicht zugänglich. Trotzdem wollte man sich einen Eindruck darüber verschaffen, inwiefern sich diese Bicyclen nach der Abspaltung des Sulfoximinauxiliars als β -Turnmimetika analog zum Konzept von *P. S. Farmer*^[42] und *J. B. Ball*^[22] (siehe hierzu auch Kapitel 1) eignen. Daher berechnete man in Kooperation mit *S. Immel*, ausgehend von der Kristallstruktur des Azabicyclooctans **214**^[68] (siehe Abbildung 6.1, S. 97), die dreidimensionale Struktur (Abbildung 6.6, Mitte) des desulfurierten Diazabicyclo[3.3.0]octans **350** (Abbildung 6.6, unten), indem man die entsprechende Methylengruppe des Azabicyclooctans **214** durch eine *N*-benzylierte Aminogruppe ersetzte und eine Geometrieoptimierung (DFT) durchführte.^[185-193] Anschließend wurden die Parameter nach *J. B. Ball* (Abbildung 6.6, oben) mit den Parametern der berechneten dreidimensionalen Struktur des Diazabicyclo[3.3.0]octans **350** (Abbildung 6.6, Mitte) verglichen. Dabei stellte man fest, dass in die dreidimensionale Struktur des Diazabicyclo[3.3.0]octans **350** zwei “ β -Turns“ gelegt werden konnten, deren Parameter recht gut mit denen von *J. B. Ball* übereinstimmten.

In dem links gezeichneten “ β -Turn“ ist die Position α^2 , die in den “Westseiten“-unfunktionalisierten Azabicyclen bisher nur durch Protonen besetzt werden konnte, mit einer Methylengruppe in Nachbarschaft einer “Core“-Aminfunktion und einer potentiell pharmakophoren Phenylgruppe belegt. Die Position C^1 bleibt hingegen unfunktionalisiert. Der Pseudotorsionswinkel β hat mit -31.2° einen für Wert der von β -Turns der Typen I', III' und IV eingenommen werden kann.^[22]

Anders im rechts gezeichneten “ β -Turn“. Hier sind die Positionen α^2 und C^1 mit Methylengruppen besetzt. Die Position α^3 wird hier durch die Brückenkopfmethylgruppe eingenommen, die seit den Arbeiten von *P. Bühle*^[68] einer Funktionalisierung zugänglich ist (siehe hierzu Kapitel 2.4). Weiterhin verfügt dieser “ β -Turn“ mit $\beta = -88.9^\circ$ über einen ungewöhnlichen Pseudotorsionswinkel, der nach *J. B. Ball* nur von wenigen β -Turns des Typs III und III' eingenommen wird.^[22]

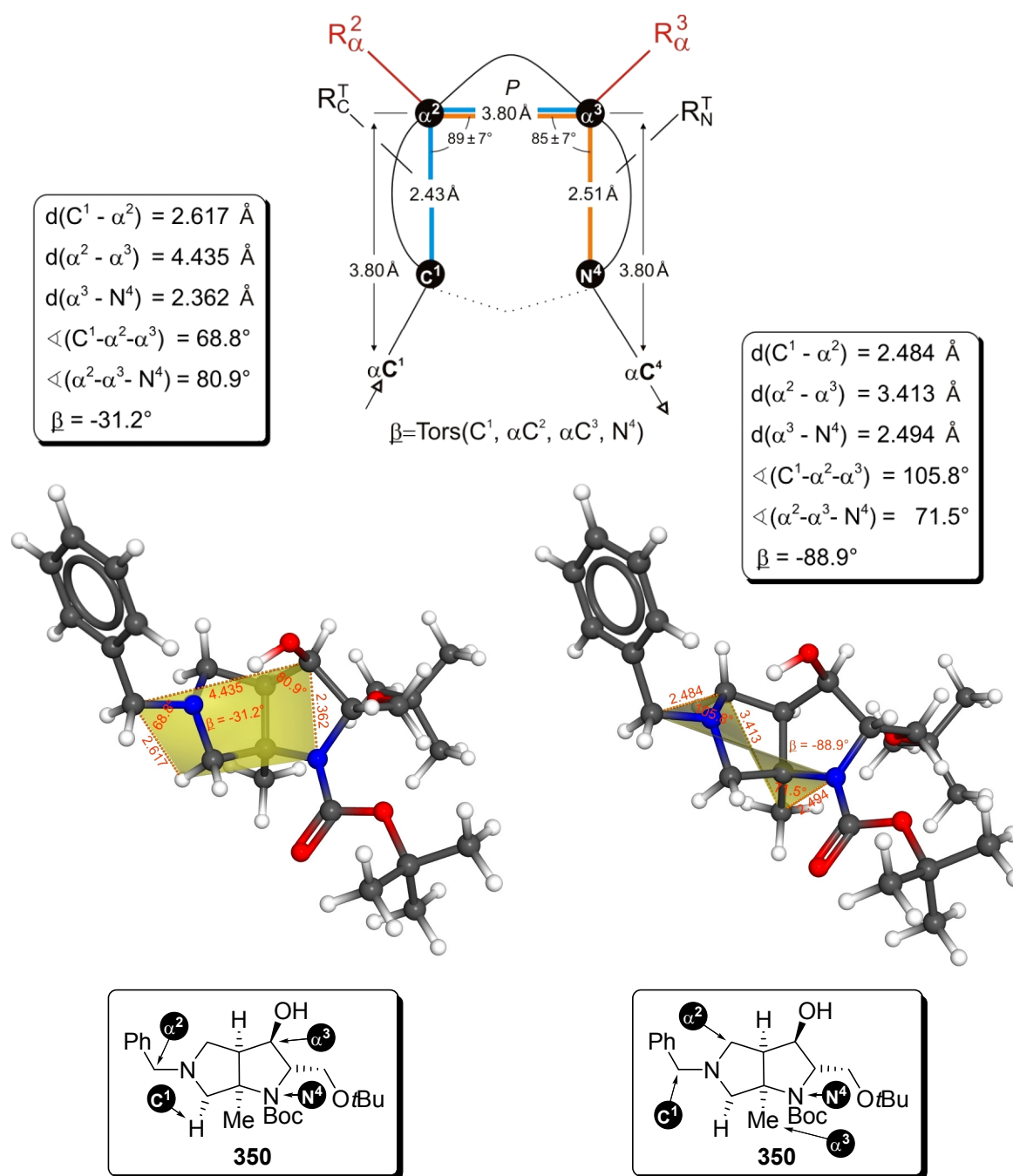


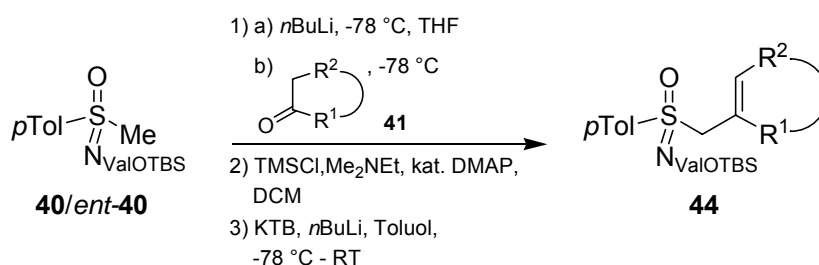
Abbildung 6.6: Vergleich der Parameter nach *J. B. Ball* (oben) mit den Parametern der berechneten Struktur des Diazabicyclo[3.3.0]octans **350** (unten).

Aufgrund der zu den *Ball*-Parametern ähnlichen Parametern der berechneten Struktur des Diazabicyclo[3.3.0]octans **350** konnten mit den Diazabicyclo[3.3.0]octanen **346** und **347** wertvolle Grundgerüste für die Synthese von β -Turnmimetika dargestellt werden, deren weitere Dekoration mit pharmakologisch aktiven Gruppen zu interessanten Wirkstoffen führen könnte.

7 Untersuchungen zur Etablierung von Kreuzkupplungen an elektronenreichen Sulfoximinen

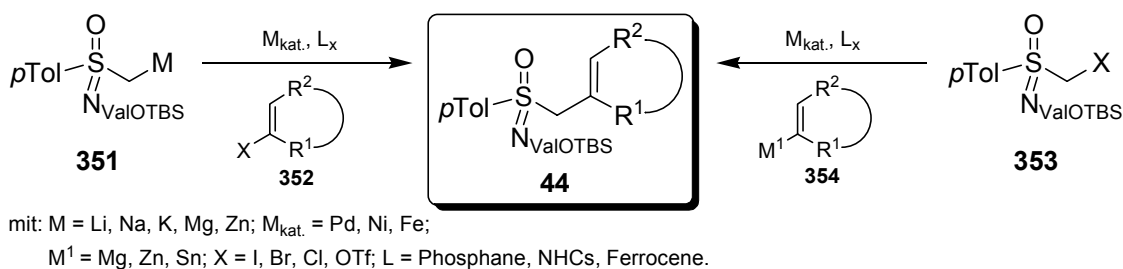
7.1 Vorüberlegungen

Die bisherige Synthese sowohl unfunktionalisierter als auch vieler funktionalisierter cyclischer 2-Alkenylsulfoximine **44** beruhte auf einer dreistufigen Synthesesequenz, bei der nach jeder Stufe ein Wechsel des Lösungsmittels erforderlich war, um maximale Ausbeuten zu erzielen (Schema 7.1). Daher mussten die Rohprodukte jeder Synthesestufe isoliert werden.^[23,53,67,68]



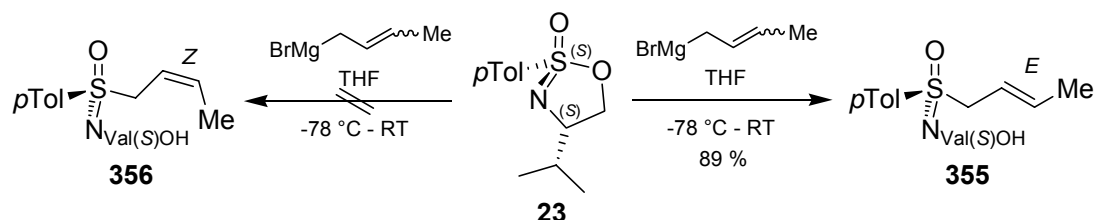
Schema 7.1: Bisherige Synthese sowohl unfunktionalisierter als auch vieler funktionalisierter cyclischer 2-Alkenylsulfoximine.

Einstufige Kreuzkupplungsreaktionen von deprotonierten Methylsulfoximinen **351** mit Vinylhalogeniden **352** oder von Halogenmethylsulfoximinen **353** mit Vinylmetallverbindungen **354** könnten daher die Synthese der cyclischen 2-Alkenylsulfoximine **44** deutlich vereinfachen (Schema 7.2).



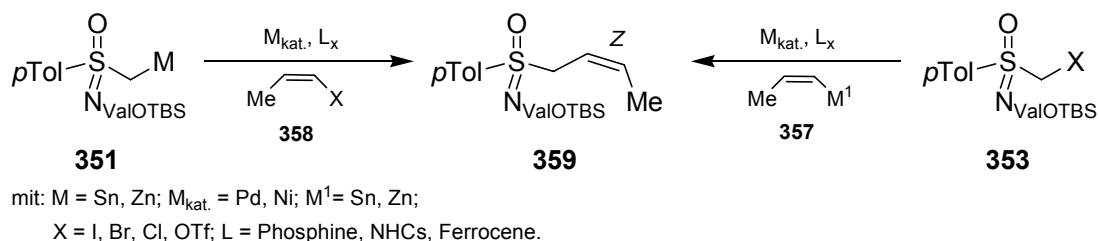
Schema 7.2: Plan zur Synthese cyclischer 2-Alkenylsulfoximine über Kreuzkupplungen.

Die Darstellung von *trans*-Crotylsulfoximin **355** (Schema 7.3) erfolgte über eine Ringöffnung des cyclischen Sulfonimidats **23** durch Reaktion mit einer Epimerenmischung der Crotylmagnesiumbromide. Das *cis*-Crotylsulfoximin **356** war auf diesem Weg nicht zugänglich, da aus den rasch äquilibrierenden Isomeren des Reagenzes bevorzugt das *trans*-Crotylsulfoximin **355** gebildet wurde (Schema 7.3).^[63,64]



Schema 7.3: Darstellung des *trans*-Crotylsulfoximins **355**.

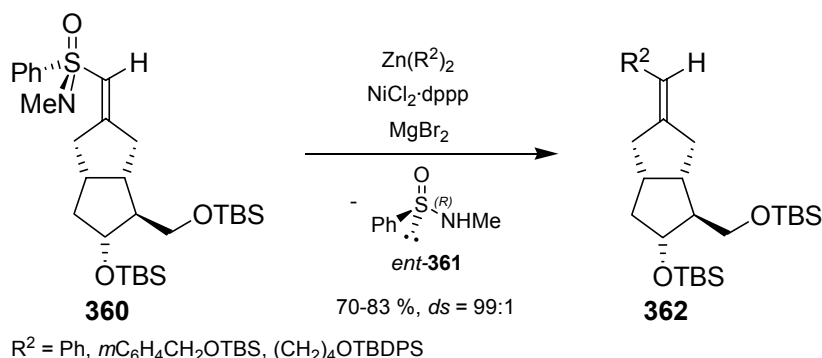
2-Methyl-Vinylmetallverbindungen **357** und -Vinylhalogenide **358** sind hingegen unter den Bedingungen von Kreuzkupplungsreaktionen konfigurationsstabil. Daher könnten Kreuzkupplungsreaktionen einen Zugang zu dem *cis*-Crotylsulfoximin **359** gewähren (Schema 7.4).



Schema 7.4: Plan zur Darstellung des *cis*-Crotylsulfoximins **359** über Kreuzkupplungsreaktionen.

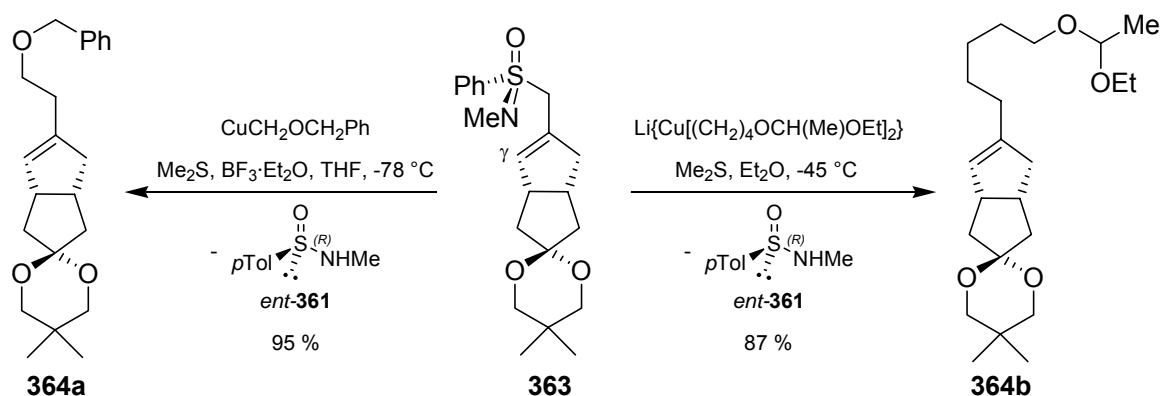
7.2 Bereits bestehende Kreuzkupplungsverfahren an Sulfoximinen und Carbonylverbindungen

Zu Beginn dieses Syntheseprojektes (08/2003) gab es nur drei Kreuzkupplungsverfahren zur C-C-Bindungsknüpfung an elektronenreichen Sulfoximinen. Bei dem ersten von *H.-J. Gais* 1989 entwickelten Verfahren wurden durch Nickel-katalysierte Kreuzkupplung Vinylsulfoximine **360** mit Organozinkverbindungen zu desulfurierten Aryl- und Alkyl-substituierten Olefinen **362** umgesetzt (Schema 7.5).^[194-197]



Schema 7.5: Nickel-katalysierte Kreuzkupplungen von Vinylsulfoximinen mit Organozinkverbindungen.

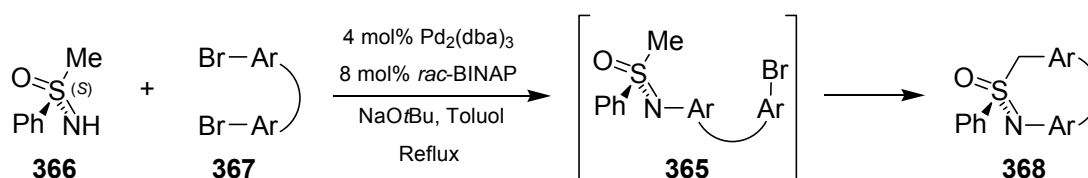
Das zweite schon bekannte ebenfalls von *H.-J. Gais* entwickelte Verfahren war die Kreuzkupplung des 2-Alkenylsulfoximins **363** mit Cupraten, bei der die alkylierten Verbindungen **364a,b** entstanden (Schema 7.6).^[198]



Schema 7.6: Kupfer-katalysierte Kreuzkupplungen von Allylsulfoximinen mit Cupraten.

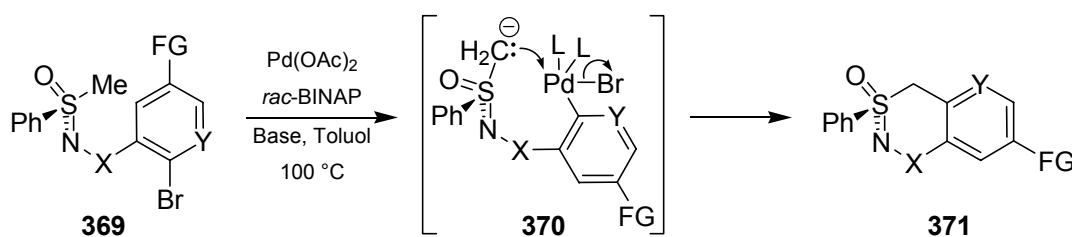
Bemerkenswert ist, dass bei beiden Verfahren das Sulfoximinauxiliar als Sulfinamid *ent*-**361** unter vollständiger Retention der Konfiguration abgespalten wird, was in der vorliegenden Arbeit vermieden werden sollte. Daher sind diese Verfahren mit den in Schema 7.2 und Schema 7.4 vorgeschlagenen Kreuzkupplungen eigentlich nicht vergleichbar.

Als drittes Verfahren veröffentlichte *C. Bolm* 2002 eine Methode zur intramolekularen Arylierung elektronenreicher Methylsulfoximine **365** ($R^N = -Ar\sim ArBr$).^[199] In ersten Reaktionen setzte er das freie Methylsulfoximin **366** mit verschiedenen Aryldibromiden **367** in einer Kreuzkupplungssequenz um. Dabei entstanden im ersten Kupplungsschritt *in situ* *N*-arylierte Sulfoximine **365**, die im zweiten Kupplungsschritt zu den Sulfoximinen **368** cyclisierten (Schema 7.7). Als beste Palladiumquelle für die Kupplungssequenz erwies sich $Pd_2(dba)_3$.



Schema 7.7: Intramolekulare Arylierung von Methylsulfoximinen ($R^N = ArBr$).

Im Anschluss konnte *C. Bolm* das Cyclisierungsverfahren auf weitere elektronenreiche und elektronenarme Methylsulfoximine **369** ($R^N = CH_2-(ArBr)$, $(CO)-(ArBr)$) anwenden (Schema 7.8).^[200]



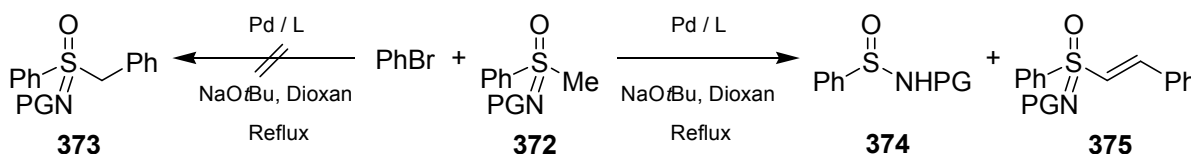
$X = CH_2, C=O; Y = CH, N; FG = H, NO_2, OMe$; Base: K_2CO_3, Cs_2CO_3 .

Schema 7.8: Intramolekulare Arylierung von Methylsulfoximinen ($R^N = CH_2ArBr, COArBr$).

Dabei wurde eine starke Abhängigkeit der Ausbeuten von den Reaktionsbedingungen festgestellt. Im Gegensatz zu den *N*-arylierten Methylsulfoximinen **365** ($R^N = -Ar\sim ArBr$) ergaben die Kupplungsreaktionen bei Einsatz von $Pd_2(dba)_3$ als Palladiumquelle nur Spuren der gewünschten Kupplungsprodukte **371**. Weiterhin erwies sich die Verwendung der bei den Methylsulfoximinen **365** ($R^N = -Ar\sim ArBr$) eingesetzten Base $NaOtBu$ als contraproduktiv, da sie zur Zersetzung der Methylsulfoximine **369** ($R^N = CH_2-(ArBr)$, $(CO)-(ArBr)$) führte.

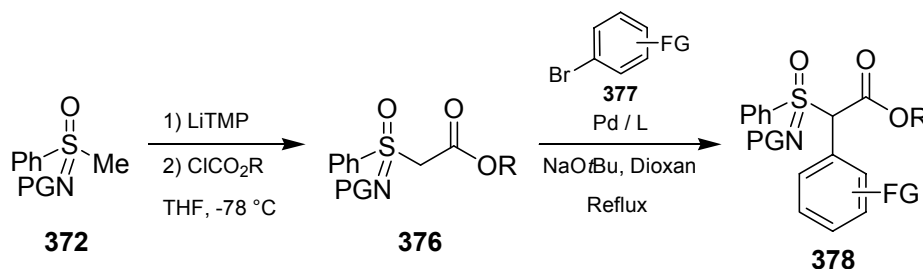
Erst nach dem Ersatz durch die schwächeren Basen K_2CO_3 und Cs_2CO_3 konnten die Cyclisierungsprodukte **371** erhalten werden.^[200]

2005 befasste sich *C. Bolm* auch mit der intermolekularen Arylierung von divers geschützten Methylsulfoximininen **372** (PG = Boc, Trifluoracetat, TBS), musste allerdings feststellen, dass unter den von ihm angewandten Reaktionsbedingungen nicht die gewünschten Kreuzkupplungsprodukte **373**, sondern die Sulfinamide **374** und die Vinylsulfoximine **375** entstanden (Schema 7.9).^[201]



Schema 7.9: Versuch der intermolekularen Arylierung von Methylsulfoximinen.

Erst nach Steigerung der Acidität der α -Methylgruppe der Methylsulfoximine **372** (PG = Moc, Bz) durch Überführung in Alkyloxycarbonylmethylgruppen gelangen Kreuzkupplungsreaktionen an den entsprechenden Estern **376** (R = Me, Et; Schema 7.10).



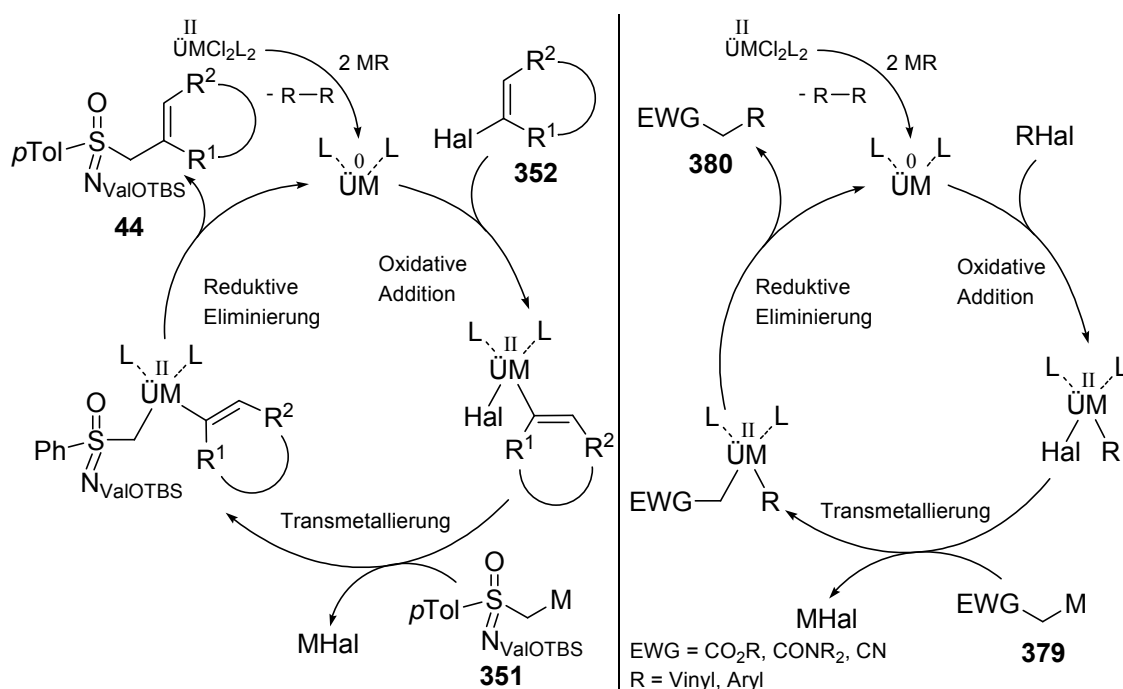
Schema 7.10: Intermolekulare Arylierung des elektronenarmen Ethoxycarbonylmethylsulfoximins **376**.

Weiterhin stellte *C. Bolm* fest, dass die Kreuzkupplungsreaktionen mit divers funktionalisierten Arylbromiden **377** an elektronenarmen Alkyloxycarbonylmethylsulfoximininen **376** nur wenig von der Natur der funktionellen Gruppe (FG) beeinflusst wurden, aber sehr sensibel auf die Natur der Schutzgruppe am Sulfoximinstickstoff (PG = Moc bzw. Bz) reagierten. So verdreifachte sich die Ausbeute an den Kupplungsprodukten **378** bei Austausch der Moc-Gruppe gegen eine Benzoyl-Gruppe (FG = H: 27 % vs. 79 %). Auch die übrigen Reaktionsbedingungen bedurften einer ausgedehnten Optimierung. Die besten Ergebnisse wurden mit Pd₂(dba)₃/BINAP und Pd(OAc)₂/PCy₃ als Vorläufer für die katalytisch aktiven Spezies, NaOtBu als Base und Dioxan als Lösungsmittel erzielt.^[201]

Wie im Vorangegangenen aufgezeigt wurde, unterschieden sich die wenigen bekannten Beispiele für Kreuzkupplungsreaktionen an Sulfoximinen sowohl bezüglich der dort eingesetzten Sulfoximine, als auch der Ergebnisse der Reaktionen wesentlich von dem zu bearbeitenden System und den erwünschten Produkten. Somit erschien es sinnvoll, auch Analogien zu bereits bestehenden Kreuzkupplungsverfahren für Carbonylverbindungen und heteroanaloge Verbindungen zu Rate zu ziehen, um geeignete Katalysatorsysteme für Kreuzkupplungen an elektronenreichen Sulfoximinen unter Verbleib des Auxiliars in den Produkten zu finden.

Die Analyse relevanter Literatur ergab dabei folgende Hinweise:

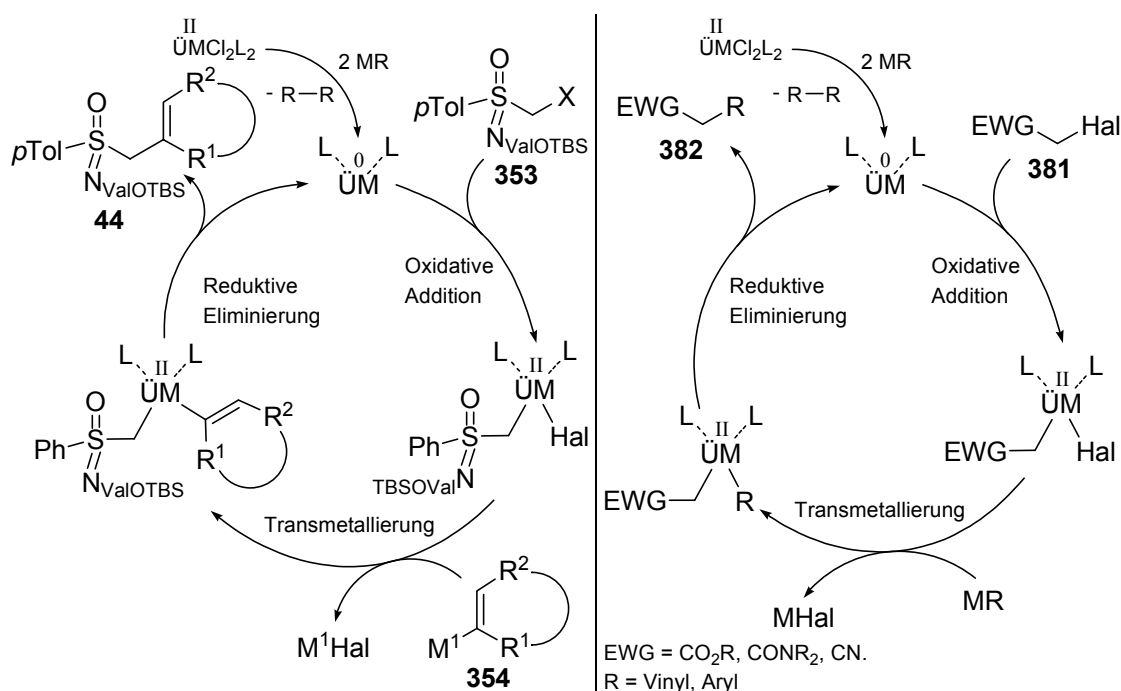
1. Bei den Kupplungen deprotonierter Methylsulfoximine **351** mit Vinylhalogeniden **352** sollten akzeptorsubstituierte Anionen mit sp^2 -Zentren verbunden werden (Schema 7.11, links). Aufgrund des Elektronenzuges, den die Sulfoximineinheit ähnlich der Carboxylgruppe ausübt, sollten diese Kupplungen den literaturbekannten Kupplungen deprotonierter Carbonylverbindungen und heteroanaloger Verbindungen **379** mit Vinyl- und Arylhalogeniden (Schema 7.11, rechts) ähnlich sein.



Schema 7.11: Mögliche Analogie von Kreuzkupplungen an Halogenmethylsulfoximinen zu bekannten Kupplungen von α -Halogen-Carbonylverbindungen.

Zwar unterscheiden sich die Methylsulfoximine, Ester, Amide und Nitrile deutlich in ihren CH-Aciditäten, aber wie Untersuchungen von *J. F. Hartwig*^[202] zeigten, haben diese Unterschiede nach der geglückten Deprotonierung, zumindest was die Carbonylverbindungen betrifft, keinen Einfluss mehr auf die eigentlichen Kreuzkupplungen. Entscheidender sind hier die vom Substitutionsmuster am α -Kohlenstoff der deprotonierten Carbonylverbindungen abhängigen Stabilitäten der im Zuge der Transmetallierungen gebildeten Palladiumenolate, da sie die Geschwindigkeiten der reduktiven Eliminierungen bestimmen.

2. Im Fall der Kupplungen der Halogenmethylsulfoximine **353** mit Vinylmetallverbindungen **354** sollte eine Bindung zwischen dem akzeptorsubstituierten sp^3 -Zentrum des Sulfoximins und dem sp^2 -Zentrum der Vinylmetallverbindung entstehen (Schema 7.12, links). Ähnliche Kupplungen waren von α -Halogen-Carbonylverbindungen und heteroanalogen Verbindungen **381** mit Vinyl- und Arylmetallverbindungen bekannt (Schema 7.12, rechts).



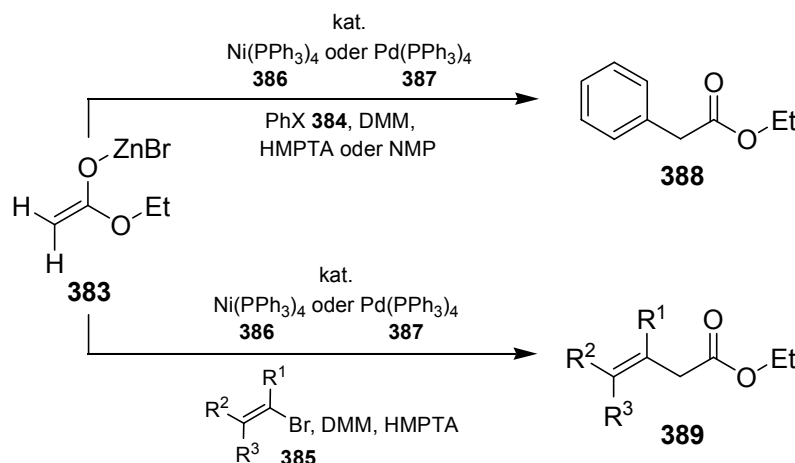
Schema 7.12: Mögliche Analogie von Kreuzkupplungen an Halogenmethylsulfoximinen zu bekannten Kupplungen von α -Halogen-Carbonylverbindungen.

Folglich sollte hier aufgrund der strukturellen Analogie der akzeptorsubstituierten sp^3 -Zentren ein Transfer der Kupplungsbedingungen von Kreuzkupplungen der α -Halogen-Carbonylverbindungen und heteroanaloger Verbindungen **381** auf die Kupplungen der Halogenmethylsulfoximine **353** möglich sein.

Für katalytische Kreuzkupplungsverfahren in α -Position von Carbonyl- und heteroanalogen Verbindungen findet man folgende Präzedenzen in der Literatur:

1. Nickel- und Palladium-katalysierte Negishi-Kreuzkupplungen der Zink-Enolate von Carbonylverbindungen (*Reformatsky*-Reagenzien) und heteroanaloger Verbindungen mit Aryl- und Vinylhalogeniden.

Von *J. F. Fauvarque* wurde ein katalytisches Verfahren zur Kupplung des Zink-Essigsäureethylesterenolats **383** mit Phenylhalogeniden **384** und Vinylbromiden **385** in Anwesenheit sterisch anspruchsvoller, elektronenreicher Liganden entwickelt (Schema 7.13).^[203-205]

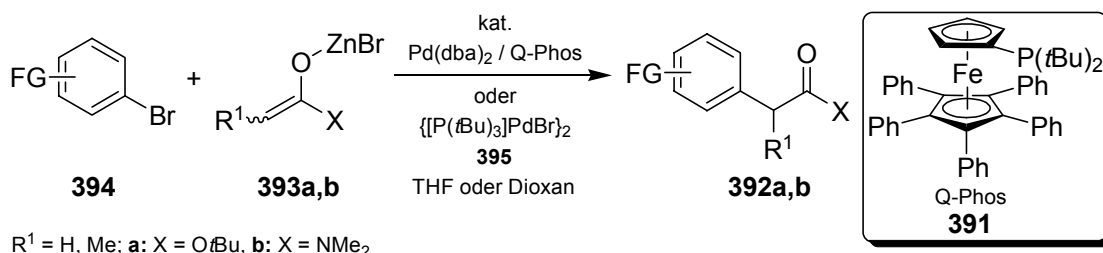


Schema 7.13: Kupplung des Zink-Essigsäureethylesterenolat **383** mit Phenylhalogeniden **384** und Vinylbromiden **385**.

Als Übergangsmetall-Ligandkomplexe konnten sowohl $Ni(PPh_3)_4$ **386** als auch $Pd(PPh_3)_4$ **387** eingesetzt werden.^[205] Bei allen Kreuzkupplungen erwies sich der Zusatz eines dipolaren Cosolvenzes (HMPTA, NMP) als essentiell für die katalytische Aktivität der Übergangsmetallkomplexe.

J. F. Hartwig konnte 2003 durch die Verwendung der sterisch noch anspruchsvolleren elektronenreicheren Liganden $P(tBu)_3$ **390** und Q-Phos ($Ph_3FcP(tBu)_2$) **391** die Synthese von funktionalisierten Aryl-*tert*-Butylestern **392a** über die katalytische Kupplung der Zink-*tert*-Butylesterenolate **393a** mit funktionalisierten Aryl-

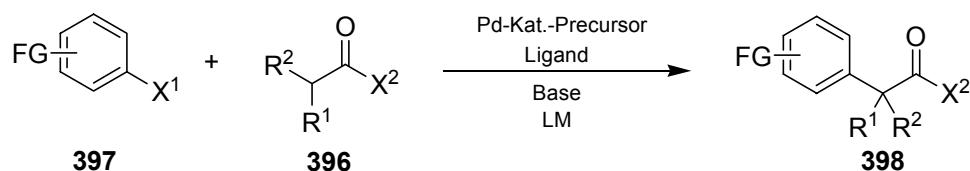
bromiden **394** zugänglich machen. Der Ersatz der Esterenolate **393a** durch Zink-Amidenolate **393b** ermöglichte auch die Synthese funktionalisierter Aryl-Dimethylamide **392b** (Schema 7.14).^[206]



Schema 7.14: Kupplung von Zink-Esterenolaten **393a** und Amidenolaten **393b** mit funktionalisierten Arylbromiden **394**.

2. Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen der Lithium- und Natrium-Enolate von Carbonyl- und heteroanalogen Verbindungen mit Aryl- und Vinylhalogeniden nach *S. L. Buchwald* und *J. F. Hartwig*.

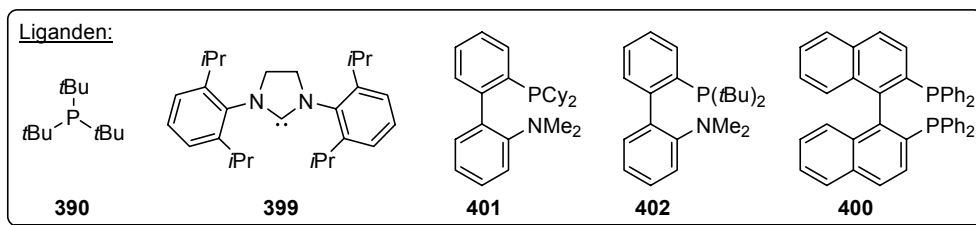
J. F. Hartwig und *S. L. Buchwald* entwickelten eine umfassende Kreuzkupplungschemie für die α -Arylierung von Carbonyl- und heteroanalogen Verbindungen **396**. Als Substrate dienten Ester,^[207-209] Amide,^[207,210] Nitrile,^[211] Malonate^[212-214] und Cyanoester (Schema 7.15).^[213]



$\text{X}^1 = \text{Br, Cl; X}^2 = \text{OR, NMe}_2$; $\text{R}^2 = \text{H, Aryl, Alkyl, CO}_2\text{R, CN}$.

Pd-Kat.-Precursor: $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $\text{Pd}(\text{dba})_2$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$

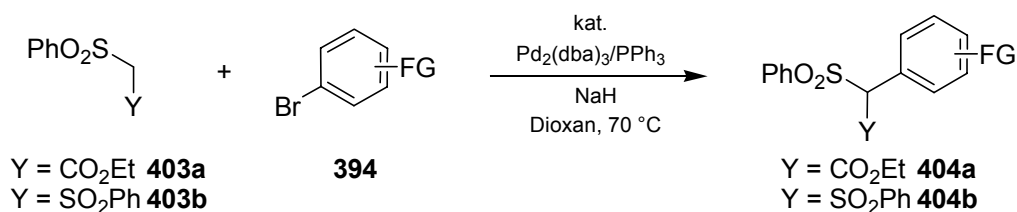
LM: Toluol, Dioxan



Schema 7.15: Kreuzkupplungen nach Buchwald und Hartwig.

Für die Kreuzkupplungen zu den α -arylierten Produkten **398** als Palladium-Katalysator-Precursor am besten geeignet erwiesen sich die Palladium(0)dibenzyliden-aceton-Komplexe ($\text{Pd}(\text{dba})_2$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$) und das Palladium(II)acetat. Zur Verwirklichung der Kreuzkupplungen an Carbonylverbindungen waren besonders elektronenreiche, sterisch anspruchsvolle Liganden wie zum Beispiel Tri-*tert*-butylphosphan **390**, das Ferrocen Q-Phos **391** (siehe Schema 7.14) oder der NHC-Ligand **399** erforderlich, die sowohl die oxidative Addition von Aryl- und Vinylhalogeniden als auch die reduktive Eliminierung der Kupplungsprodukte erleichtern.^[202,209,214,215] In vielen Fällen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bidentate Liganden anstelle der monodentaten Liganden zu verwenden,^[210,214] um so die reaktive *cis*-Konformation für die oxidative Addition^[215] und die reduktive Eliminierung zu erzwingen. Dabei kamen sowohl der reine Phosphanligand *rac*-BINAP **400** als auch P-N-Liganden mit Biphenylgerüsten (**401**, **402**) zum Einsatz. Als Basen für die Enolatbildung kommen nur nicht-nukleophile Substanzen in Frage. Für schwach C-H-acide Substrate wurden Alkalimetallhexamethyldisilazane und Lithiumdicyclohexylamin eingesetzt. Bei C-H-acideren Verbindungen haben sich Alkalimetallphosphate, Natriumhydrid und Natrium-*tert*-butanolat bewährt. Als Lösungsmittel für die Kupplungen wurde meistens Toluol eingesetzt. Ausnahmen sind nur die Kupplungen an Amiden und Malonestern, bei denen auch Dioxan zum Einsatz kam.

I. P. Beletskaya konnte die Kupplungsmethode von Buchwald und Hartwig auf das Ethyloxycarbonylmethylsulfon **403a** und das über eine Methylenbrücke verknüpfte Methylen-bis-Phenylsulfon **403b** anwenden (Schema 7.16). Sie konnte dadurch Arylbromide **394** mit den CH-aciden Sulfonen **403a** bzw. **403b** an der Methylenbrücke zu den arylierten Sulfonen **404a** bzw. **404b** kuppeln.

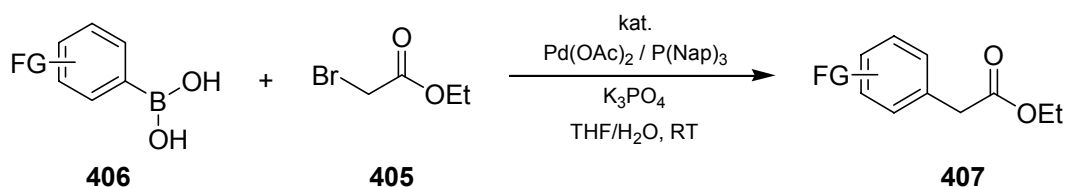


Schema 7.16: Kreuzkupplungen an CH-aciden Sulfonen.

Bei den Reaktionen erwies sich im Gegensatz zu den Experimenten von Buchwald und Hartwig schon Triphenylphosphan als aktiver Ligand.^[216]

3. Palladium-katalysierte *Suzuki*-Kreuzkupplungen von Aryl-Boronsäuren und Boronsäureestern mit α -Halogen-Carbonylverbindungen.

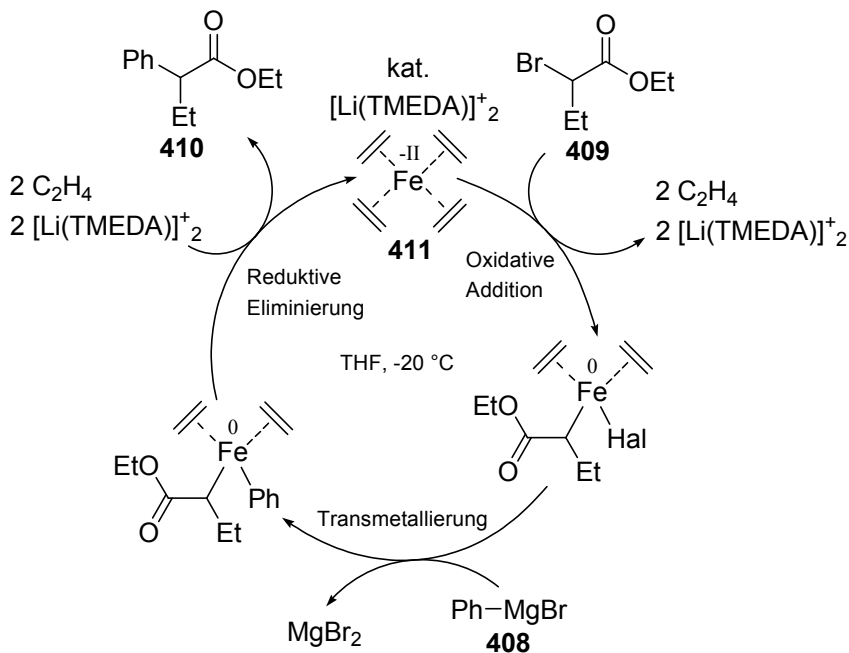
L. J. Goossen konnte 2001 Bromessigsäureethylester **405** mit Aryl-Boronsäuren **406** unter katalytischer Wirkung einer $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ -Tri-Naphthylphosphan-Mischung mit Kaliumphosphat als Hilfsbase zu den arylierten Essigsäureethylestern **407** kuppeln (Schema 7.17).^[217]



Schema 7.17: Kreuzkupplungen von Boronsäuren mit Bromessigsäureethylester.

4. Eisen-katalysierte Kreuzkupplungen von Arylgrignardverbindungen mit α -Halogen-Carbonylverbindungen nach *A. Fürstner*.

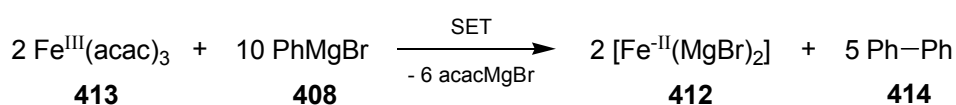
2004 gelang *A. Fürstner* eine Kreuzkupplung in der α -Position einer Carbonylgruppe (Schema 7.18).^[218]



Schema 7.18: Katalytische Wirkung der Eisen(-II)spezies **411** bei der Kreuzkupplung von Phenylmagnesiumbromid **408** mit α -Brom-Buttersäureethylester **409**.

Als Katalysator für die Kupplung von Phenylmagnesiumbromid **408** mit α -Brombuttersäureethylester **409** zum arylierten Buttersäureethylester **410** verwendete er den Eisen(-II)komplex $[\text{Li}(\text{TMEDA})]_2[\text{Fe}(\text{C}_2\text{H}_4)_4]$ **411** in THF,^[219] um die katalytische Wirkung von Eisen(-II)spezies nachzuweisen, die bis dahin nur postuliert war.

Eine einfache Methode zur Darstellung der Eisen(-II)spezies **412**, die wie der Komplex **411** in Eisen-katalysierten Kreuzkupplungen eingesetzt werden kann, ist die *in situ* Reduktion des Eisen(III)komplexes $\text{Fe}(\text{acac})_3$ **413** im Verlauf der Kreuzkupplungsreaktionen mit einem Überschuss an Grignardreagenz **408** (Schema 7.19).^[220,221]



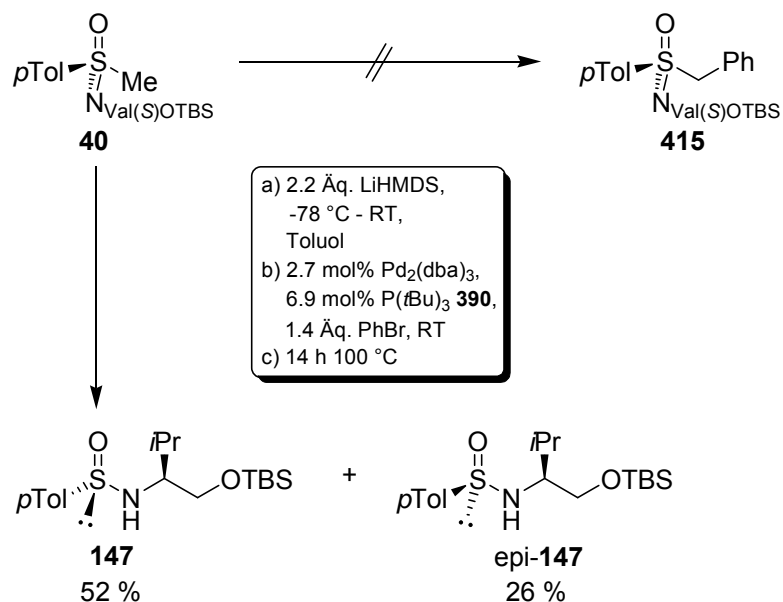
Schema 7.19: *In situ*-Darstellung von Eisen(-II)spezies.

Im Rahmen des Syntheseprojektes zur Kreuzkupplung an elektronenreiche Methylsulfoximine **40/ent-40** wollte man daher zur Auffindung produktiver Reaktionsbedingungen versuchen, die Bedingungen, Katalysatorsysteme und Reagenzien jedes Verfahrens auf das untersuchte Sulfoximinsystem zu übertragen.

7.3 Studien zur Kreuzkupplung nach S. L. Buchwald und J. F. Hartwig

Anhand der vorangegangenen Betrachtungen schloss man, dass die Kreuzkupplung der Lithium- und Natrium-Enolate von Carbonylverbindungen und Sulfonen mit Aryl- und Vinylhalogeniden nach S. L. Buchwald und J. F. Hartwig, die konstitutionell breiteste Methode zur Kreuzkupplung dieser Verbindungen darstellt (siehe Kapitel 7.2). Daher entschied man sich, zuerst analoge Kupplungsexperimente am Methylsulfoximin **40** mit Brombenzol zum Benzylsulfoximin **415** zu erproben.

Für diese Kreuzkupplung verwandte man in Anlehnung an S. L. Buchwald und J. F. Hartwig 2.2 Äq. LiHMDS als Base. Als Katalysatorsystem wählte man eine Mischung aus einem Palladium(0)dibenzyliden-Komplex, Tri-*tert*-butylphosphan ($P(tBu)_3$) **390** in Toluol, da diese Reagenzienkombination die größte Anwendungsbandbreite bei den Kreuzkupplungen von S. L. Buchwald und J. F. Hartwig gezeigt hatte. Im ersten Experiment wurde im Gegensatz zu dem von S. L. Buchwald und J. F. Hartwig meist verwendeten einkernigen Komplex $Pd(dba)_2$ für die Kupplung $Pd_2(dba)_3$ als Palladium-Katalysator-Precursor gewählt, da dieser Komplex direkt verfügbar war (Schema 7.20).



Schema 7.20: Versuch zur Kupplung des Methylsulfoximins **40** mit Brombenzol unter Katalyse mit $Pd_2(dba)_3$ und $P(tBu)_3$.

Bereits bei der Analytik des Rohproduktes musste man allerdings feststellen, dass sich anstelle des gewünschten Kupplungsproduktes **415** zwei Verbindungen unter Verlust der am Schwefel gebundenen Methylgruppe und unter Reduktion des Schwefelzentrums (+VI nach +IV) gebildet hatten. Nach der flashchromatographischen Aufreinigung isolierte man die epimeren Sulfinamide **147** und *epi*-**147** in einer Gesamtausbeute von 78 % und einem Diastereomerenverhältnis von $dr(\mathbf{147}/\textit{epi}\text{-}\mathbf{147}) = 2:1$ (Abbildung 7.1).

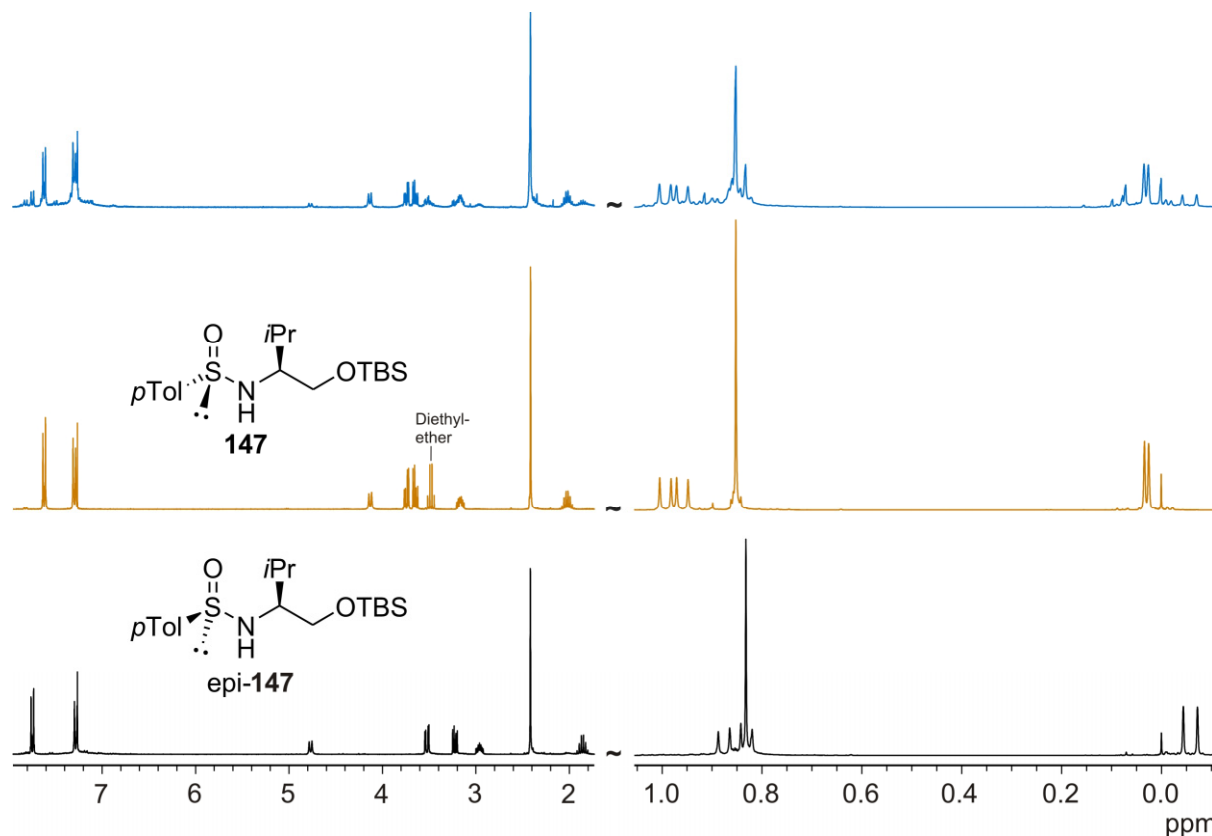
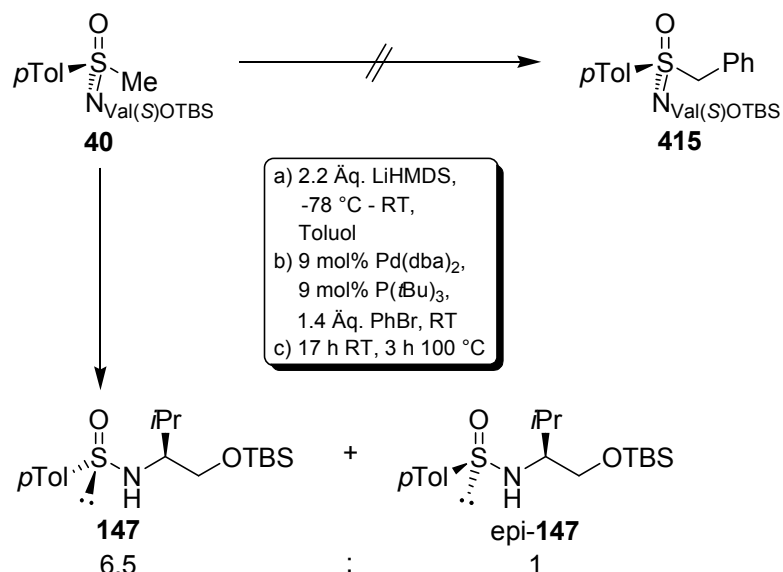


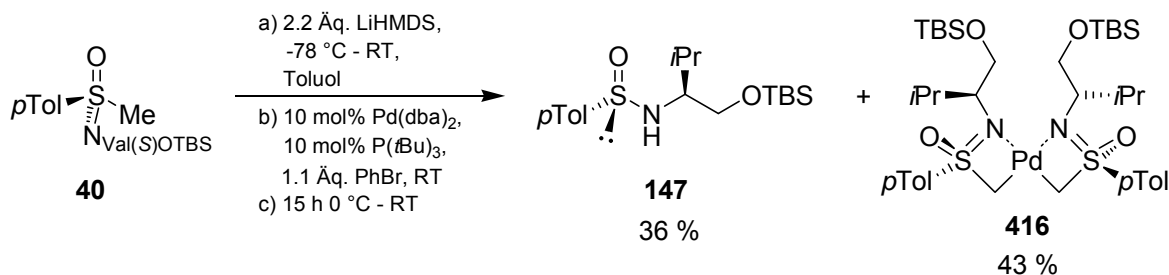
Abbildung 7.1: ^1H -NMR-Spektren des Rohproduktes der mit $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ und $\text{P}(\text{tBu})_3$ katalysierten Reaktion (blau), des Sulfinamids **147** (orange) und seines Epimers *epi*-**147** (schwarz).

Aufgrund dieses Ergebnisses beschloss man $\text{Pd}(\text{dba})_2$ anstelle von $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ in der voranstehenden Reaktion einzusetzen. Die NMR-spektroskopische Analytik des damit erhaltenen Rohproduktes zeigte allerdings anstelle des gewünschten Kupplungsproduktes wiederum den Umsatz des Methylsulfoximins **40** (ca. 87 %) zu den epimeren Sulfinamiden **147** und *epi*-**147** ($dr(\mathbf{147}/\textit{epi}\text{-}\mathbf{147})$ ca. 6.5:1) (Schema 7.21).



Schema 7.21: Versuch zur Kupplung des Methylsulfoximins **40** mit Brombenzol unter Katalyse mit Pd(dba)₂ und P(*t*Bu)₃.

In den beiden vorangegangenen Experimenten wurden die Reaktionsmischungen von Raumtemperatur auf 100 °C erhitzt, um einen möglichst vollständigen Umsatz des Methylsulfoximins **40** zu erreichen. Nach dem Erhitzen beobachtete man bei der dünnschichtchromatographischen Reaktionskontrolle die Abwesenheit des Flecks einer Verbindung, den man bei Raumtemperatur beobachtet hatte. Durch die Aufklärung der Struktur dieses Intermediates erhoffte man sich, einen Einblick in den Mechanismus der unerwünschten Reaktion zu den Sulfinamiden **147** und *epi*-**147** zu erlangen. Daher wurde das Experiment unter Einsatz des Katalysatorsystems Pd(dba)₂/P(*t*Bu)₃ bei einer Reaktionstemperatur von 0 °C bis Raumtemperatur wiederholt. Im Anschluss konnten flashchromatographisch neben dem nicht umgesetzten Methylsulfoximin **40** (16 %) und dem Sulfinamid **147** (36 %) auch der Palladiumkomplex **416** (43 % bezogen auf die eingesetzte Palladiumstoffmenge) isoliert werden (Schema 7.22).



Schema 7.22: Aufklärung des Reaktionsintermediates der Katalyse mit Pd(dba)₂ und P(*t*Bu)₃.

Im Folgenden soll kurz die Aufklärung der Struktur des Palladiumkomplexes **416** dargestellt werden. Bereits im ^1H -NMR-Spektrum (Abbildung 7.2) erkannte man, dass außer den Signalen eines über ein AB-Spinsystem gebundenen Sulfoximins mit einer *OTBS*-geschützten Valin-Seitenkette und einem *para*-Tolyl-Substituenten keine weiteren Signale vorhanden waren. Das AB-Spinsystem (blau) wies eine ungewöhnlich hochfeldige chemische Verschiebung von 2.063 ppm auf, was darauf schließen ließ, dass sich die zugehörigen Protonen (blau) in der Nachbarschaft eines elektropositiven Zentrums befinden. Der konträre drastische Tieffeldshift des Signals der *ortho*-Protonen (orange) gegenüber den *meta*-Protonen (rot) des *para*-Tolyl-Substituenten ($\Delta\delta = 1.133$ ppm; normal: ca. 0.5 bis 0.6 ppm) deutete weiterhin darauf, dass dieses Zentrum ungewöhnliche elektronische Eigenschaften besitzen muss. Diese Beobachtungen legten nahe, eine Bindung der dem AB-Spinsystem (blau) entsprechenden Methylengruppe zu einem Palladium(II)zentrum anzunehmen. Da ein Sulfoximinligand selbst bei Komplexbildung über Heteroatome nicht in der Lage wäre, die Koordinationssphäre des Palladiums abzusättigen, formulierte man einen Komplex mit zwei Sulfoximinliganden. Der einfache Signalsatz im ^1H -NMR-Spektrum führte zur Formulierung des in Abbildung 7.2 gezeigten C_2 -symmetrischen Komplexes **416**.

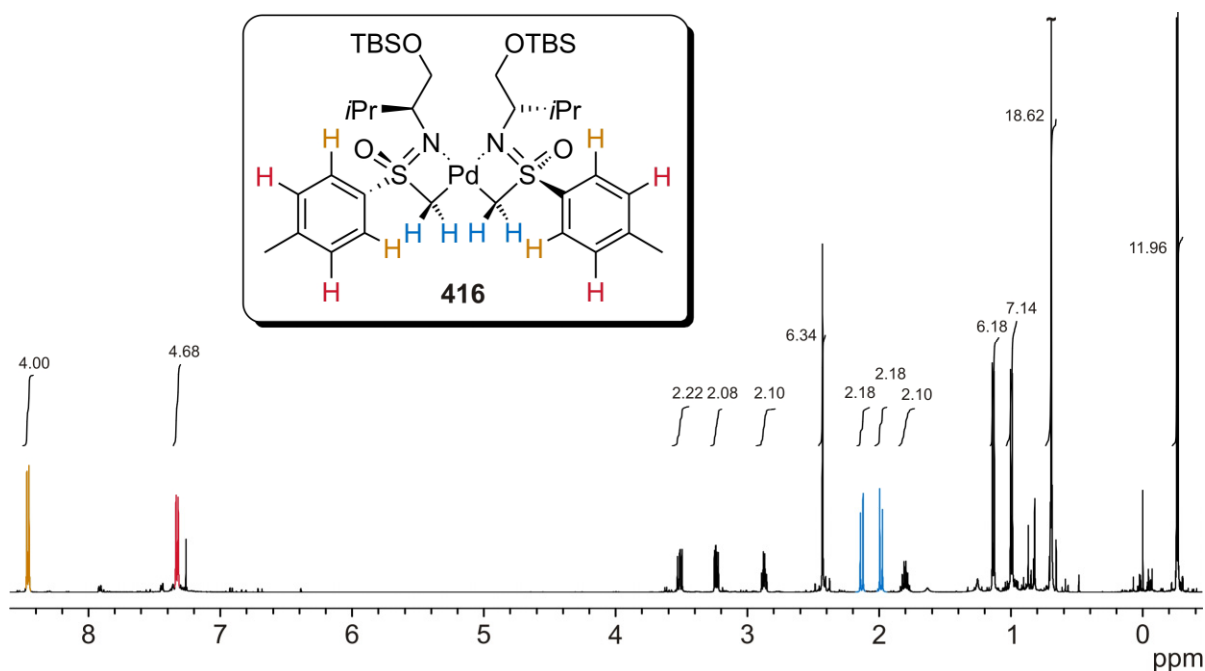


Abbildung 7.2: ^1H -NMR-Spektrum des Palladiumkomplexes **416**.

Die getroffenen Schlussfolgerungen wurden durch 2D-NMR-spektroskopische Methoden bestätigt.

Im ^1H - ^{13}C -DEPT-HSQC-NMR-Spektrum (Abbildung 7.3) des Palladiumkomplexes **416** konnte man via 1J -Kopplung der Protonen des oben beschriebenen AB-Spinsystems (blau) eine Korrelation mit einem ebenfalls ungewöhnlich hochfeldigen ^{13}C -Signal (19.38 ppm) erkennen.

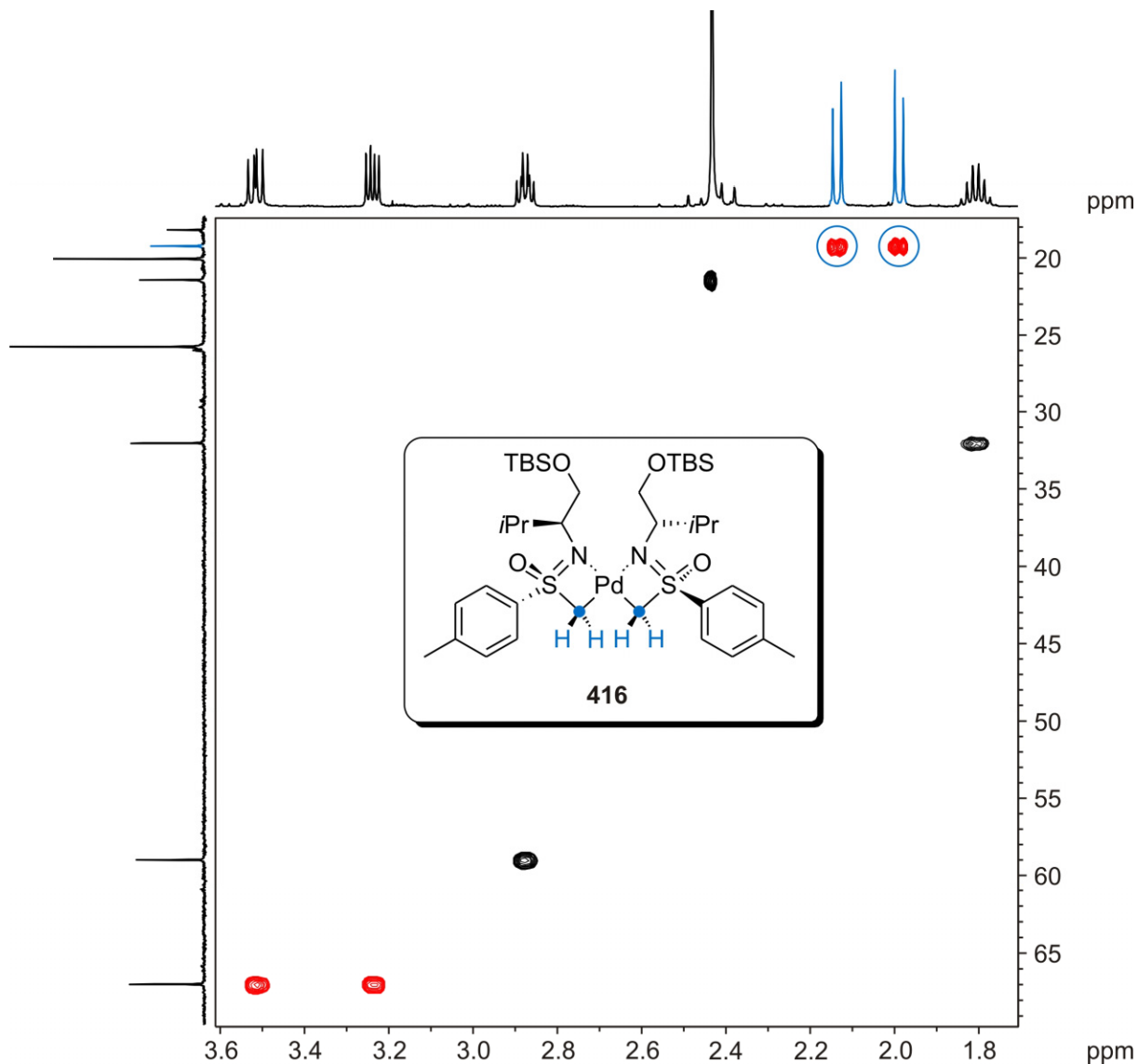


Abbildung 7.3: Ausschnitt aus dem ^1H - ^{13}C -DEPT-HSQC-NMR-Spektrum des Palladiumkomplexes **416**.

Weiterhin fand man auch im ^1H - ^{13}C -HMBC-NMR-Spektrum (Abbildung 7.4) eine Kopplung zwischen diesem Kohlenstoff und einem der Protonen des AB-Spinsystems (blau), die nur durch eine $^3J_{\text{C,H}}$ -Kopplung über das Palladium zustande kommen kann (blaue Doppelpfeile). Da die zweite $^3J_{\text{C,H}}$ -Kopplung nicht zu sehen war, deutete dies auf eine sehr kleine Kopplungskonstante, was auf einen Diederwinkel zwischen diesen Kopplungspartnern nahe bei 90° schließen ließ.

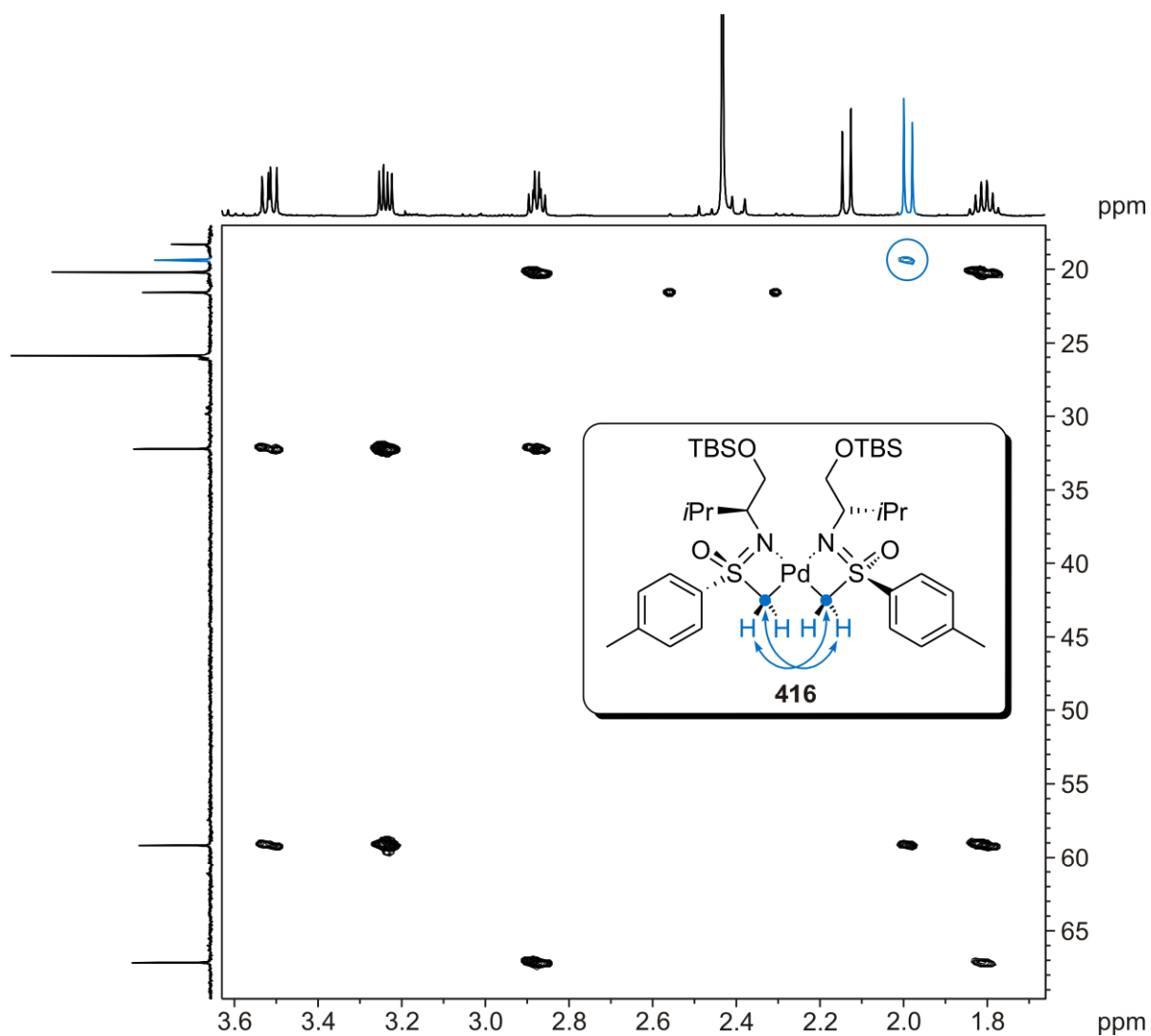


Abbildung 7.4: Ausschnitt aus dem ^1H - ^{13}C -HMBC-NMR-Spektrum des Palladiumkomplexes **416**.

Zur Verifizierung der Stöchiometrie des Komplexes wurde ein ESI-Massenspektrum angefertigt. Dieses bestätigte die vorgeschlagene Struktur durch den Basispeak umgebende $[\text{M}+\text{H}]^+$ -Signale des Komplexes **416** bei $m/z = 843.4$ (Abbildung 7.5). Deren Isotopenmuster (Abbildung 7.5, A) war, abgesehen von der Verschiebung von $\Delta m/z = +1$, nahezu deckungsgleich mit dem berechneten Isotopenmuster einer Verbindung mit der Summenformel $\text{C}_{38}\text{H}_{68}\text{N}_2\text{O}_4\text{PdS}_2\text{Si}_2$ (Abbildung 7.5, B), welche der Summenformel des Komplexes **416** entspricht.

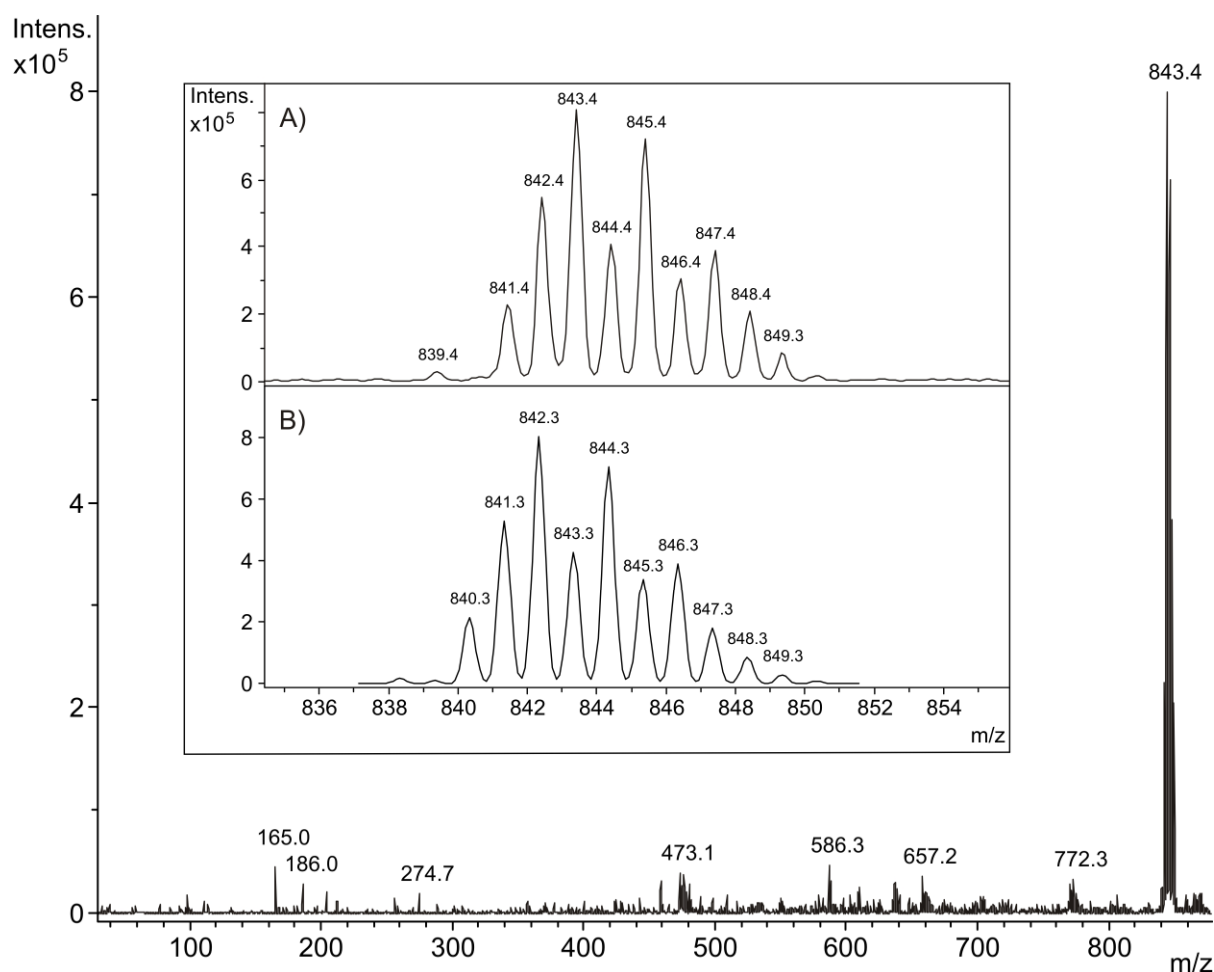
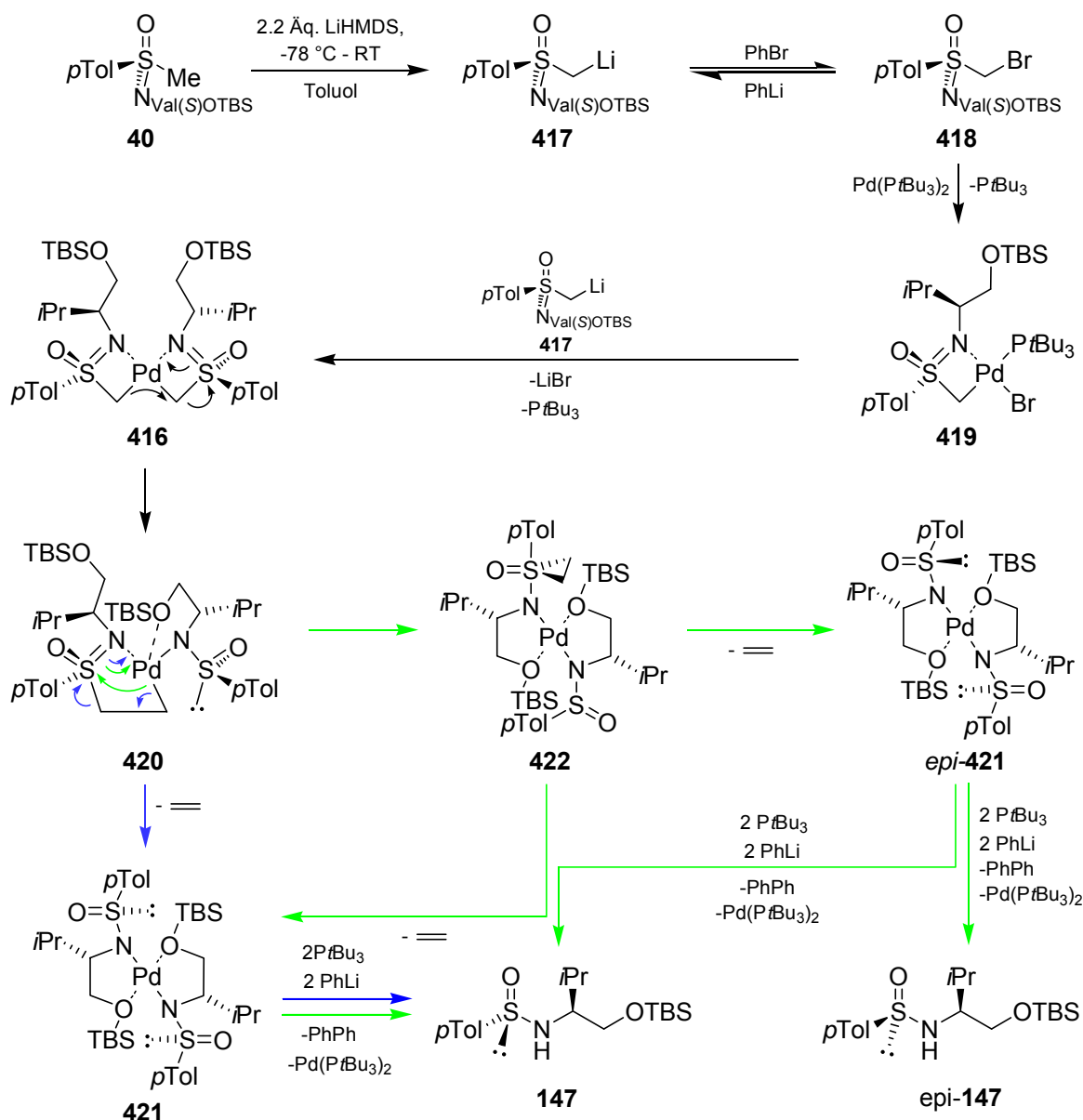


Abbildung 7.5 ESI-Massenspektrum des Palladiumkomplexes **416**: A) Isotopenmuster der $[M+H]^+$ -Peaks von **416**. B) Berechnetes Isotopenmuster der $[M]^+$ -Peaks einer Verbindung mit der Summenformel $C_{38}H_{68}N_2O_4PdS_2Si_2$.

Somit sind die Konstitution, die Konfiguration, die C_2 -Symmetrie und die Stöchiometrie des Palladiumkomplexes **416** bekannt, die durch 2D-NMR-Experimente und massenspektrometrisch abgesichert werden konnten.

Die Koordinationssphäre des Komplexes **416** konnte hingegen nicht bestimmt werden, da sich der Komplex während mehrfacher Kristallisationsversuche langsam zersetzte und somit die Anfertigung einer Kristallstrukturanalyse nicht möglich war. Die vorgeschlagene Koordination des Palladiums über die freien Elektronenpaare des Stickstoffs der Sulfoximinliganden ist daher lediglich ein plausibler Vorschlag.

Mit dem Palladiumkomplex **416** konnte schließlich ein möglicher Mechanismus der Reaktion zu den Sulfinamiden **147** und *epi*-**147** aufgestellt werden, mit dem auch das Ausbleiben der erwünschten Kreuzkupplung zu erklären wäre (Schema 7.23).



Schema 7.23: Möglicher Gesamtmechanismus der Reaktion zu den Sulfonamiden **147** und *epi*-**147**.

Den hier anstellten spekulativen Überlegungen folgend, könnten das Lithiummethylsulfoximin **417** ($\text{pK}_A(\text{Methylsulfoximin } \mathbf{40}) \text{ ca. } 33^{[222]}$) und das Brommethylsulfoximin **418** über Halogen-Metall-Austauschreaktionen mit Brombenzol bzw. Phenyllithium ($\text{pK}_A(\text{Benzol}) \text{ ca. } 43^{[223]}$) im Gleichgewicht stehen. Das durch diese Gleichgewichtsreaktionen in geringen Mengen entstehende Brommethylsulfoximin **418** könnte verglichen mit Brombenzol bevorzugt an den Bis(tri-*tert*-Butylphosphan)palladium(0)komplex addieren. Diese ungewöhnliche Reaktivitätsreihenfolge könnte auf eine zusätzliche Stabilisierung des Palladiumkomplexes **419** durch die Komplexbildung mit dem freien Elektronenpaar des

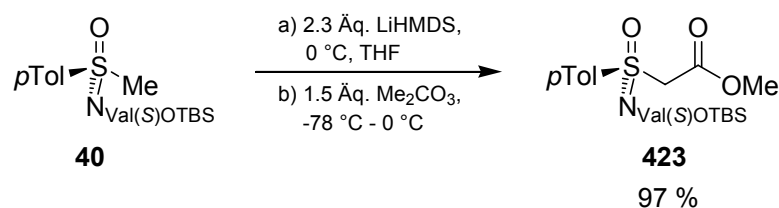
Sulfoximinstickstoffs zurückzuführen sein, durch die der Komplex **419** gegenüber einem Komplex mit Brombenzol bevorzugt gebildet würde. Der Palladiumkomplex **416** entstünde dann aus dem Produkt der oxidativen Addition **419** durch Transmetallierung mit dem Lithiummethylsulfoximin **417**.

Der erste Schritt zur Bildung der Sulfinamide **147/epi-147** könnte durch das Bestreben des Komplexes **416** initiiert werden, durch eine Ringerweiterungsumlagerung zum Komplex **420** Ringspannung abzubauen. Im Zuge dieser Umlagerung würde der erste Sulfoximinligand zum Sulfinamidliganden reduziert. Die Bildung des Sulfinamids **147** ließe sich über die Eliminierung von Ethen unter Reduktion des zweiten Sulfoximinliganden zum Sulfinamidliganden, Umkomplexierung des Palladiumzentrums in einer konzertierten Reaktion und anschließende Abspaltung der Sulfinamidliganden durch einen doppelten SET von Phenyllithium auf das Palladiumzentrum des Bis-Sulfinamidkomplexes **421** erklären (blauer Reaktionspfad). Bei diesem doppelten SET würde in Anwesenheit des Tri-*tert*-butylphosphans der katalytisch aktive Bis(tri-*tert*-Butylphosphan)palladium(0)-komplex wieder regeneriert. Für die Bildung des Epimers *epi-147* bedarf es hingegen eines alternativen Mechanismus. Der erste Schritt zu dessen Bildung könnte eine Umlagerung des Komplexes **420** in das Thiiranoxiderivat **422** sein, welches unter Eliminierung von Ethen sowohl den Bis-Sulfinamidkomplex **421** als auch dessen Epimer *epi-421* bilden könnte (grüner Reaktionspfad). Durch den doppelten SET von Phenyllithium auf das Palladiumzentrum des Bis-Sulfinamidkomplexes *epi-421* würden dann beide Sulfinamidepimere (**147** und *epi-147*) und der katalytisch aktive Bis(tri-*tert*-Butylphosphan)palladium(0)komplex freigesetzt.

Aufgrund der Befunde sah man mit der Kreuzkupplungschemie analog zu S. L. Buchwald und J. F. Hartwig keine Möglichkeit mehr, das Methylsulfoximin **40** direkt mit einem Aryl- oder Vinylhalogenid zu koppeln. Daher suchte man nach einer Möglichkeit, das Methylsulfoximin **40** in ein Derivat zu überführen, von dem man sich als Substrat größere Chancen für eine erfolgreiche Kupplung versprach.

In Kapitel 7.2 wurde beschrieben, dass auch C. Bolm bei der intermolekularen Arylierung von Methylsulfoximin anstelle der gewünschten Kreuzkupplungsprodukte Sulfinamide erhielt (Schema 7.9, S. 135). Nach Steigerung der Acidität der α -Methylgruppe der Methylsulfoximine durch Überführung in Alkyloxycarbonylmethylgruppen konnte er hingegen Kreuzkupplungsreaktionen durchführen (Schema 7.10, S. 135).^[201] Daher beschloss man, das Methylsulfoximin **40** in den Ester **423** zu überführen.

Dessen Darstellung gelang durch Deprotonierung des Methylsulfoximins **40** mit LiHMDS bei 0 °C und anschließende Umsetzung mit Dimethylcarbonat in einer Ausbeute von 97 % (Schema 7.24).



Schema 7.24: Synthese des Methyloxycarbonylmethylsulfoximins **423**.

Da das Produkt der Reaktion **423** deutlich acider als das Methylsulfoximin **40** ist und daher das deprotonierte Edukt reprotonieren würde, wurde mit 2.3 Äq. LiHMDS gearbeitet, um mit dem zweiten Äquivalent der Base das Produkt **423** zu deprotonieren.

An diesem erprobte man unter verschiedenen Reaktionsbedingungen analog zu *C. Bolm* (siehe Schema 7.10, S. 135), *S. L. Buchwald/J. F. Hartwig* (siehe Schema 7.15, S. 139) und *I. P. Beletskaya* (siehe Schema 7.16, S. 140) Kreuzkupplungen mit Brombenzol (Tabelle 7.1). Nach allen Experimenten konnte die Bildung der Kreuzkupplungsprodukte **424/epi-424** durch ^1H -NMR-spektroskopische Analyse der Rohprodukte aufgrund des Fehlens des charakteristischen Signals für das Proton der generierten Methingruppe (siehe Tabelle 7.1 mit Stern markierte Position; Referenzverbindungen **404a**: $\delta(\text{PhSO}_2\text{CH}(\text{Ar})\text{CO}_2\text{Et}) = 5.0 - 5.2 \text{ ppm}^{[224]}$) ausgeschlossen werden. Weiterhin konnte durch diese Analytik nachgewiesen werden, dass durch die Reaktionen unter unvollständigen Umsätzen nur das Sulfinamid **147** und das Methylsulfoximin **40** gebildet wurden. Daher verzichtete man auf die Aufreinigung der Rohprodukte.

Tabelle 7.1: Experimente zur Kreuzkupplung des Methyloxycarbonylmethylsulfoximins **423** mit Brombenzol.

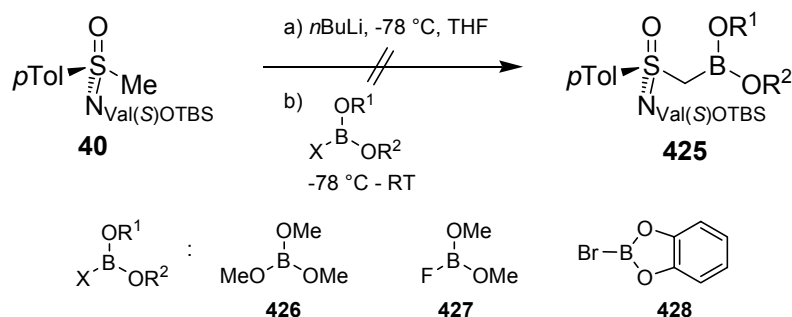
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px auto; width: fit-content;"> a) Base, Pd-Kat.-Precursor, Ligand, 1 Äq. PhBr, LM, RT b) Δ </div>				
#	Base	Pd-Kat.-Precursor	Ligand	LM
1	4.0 Äq. Cs_2CO_3	10 mol% $\text{Pd}(\text{OAc})_2$	19 mol% BINAP	Toluol ^[a]
2	3.0 Äq. K_3PO_4	5 mol% $\text{Pd}(\text{dba})_2$	10 mol% $\text{P}(\text{tBu})_3$	Toluol ^[b]
3	3.0 Äq. Cs_2CO_3	5 mol% $\text{Pd}(\text{dba})_2$	10 mol% $\text{P}(\text{tBu})_3$	Toluol ^[b]
4	2.1 Äq. NaH	2 mol% $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	11 mol% PPh_3	Dioxan ^[c]

^[a]73 Stunden Reflux; ^[b]43 Stunden 100 °C; ^[c]3 Stunden 70 °C.

Da in den vorangegangenen Reaktionen immer Sulfinamide (**147/epi-147**) gebildet wurden, bei deren Entstehung man davon ausging, dass mechanistisch Halogen-Metall-Austauschreaktionen eine wesentliche Rolle spielten (Schema 7.23), sollte bei weiteren Palladium-katalysierten Kreuzkupplungsversuchen eine Organometallspezies benutzt werden, die derartige Austauschreaktionen nicht eingeht. In der Literatur fand man für Boronsäureester im Gegensatz zu Organozinkverbindungen^[225] keine Literaturpräcedenzen für Halogen-Metall-Austauschreaktionen. Daher verzichtete man auf die Erprobung von Sulfoximinzinkreagenzien in Negishi-Kreuzkupplungen (siehe auch Kapitel 7.2) und versuchte als nächstes, *Suzuki*-Kreuzkupplungen am Sulfoximin zu verwirklichen.

7.4 Studien zu *Suzuki*-Kreuzkupplungen

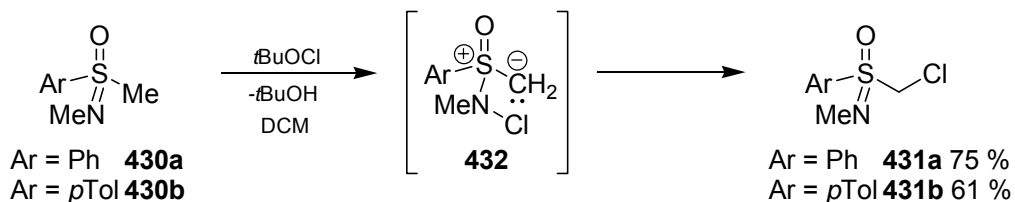
Als Organometallkomponente wollte man zunächst die Boronsäureester **425** verwenden (Schema 7.25). Diese versuchte man, aus dem Methylsulfoximin **40** nach der Deprotonierung mit *n*-Butyllithium durch Umsetzung des Anions in nukleophilen Substitutionsreaktionen mit Trimethoxyboran **426**,^[226] Fluordimethoxyboran **427**^[227] und Bromcatecholboran **428**^[228] darzustellen, konnte aber sowohl bei dünnschichtchromatographischen Reaktionskontrollen als auch bei der NMR-spektroskopischen Analyse der Rohprodukte keinerlei Umsatz zu den Boronsäureestern **425** feststellen.



Schema 7.25: Versuche zur Darstellung von Methylsulfoximinboronsäureestern **425**.

Deshalb entschied man sich dafür, das Methylsulfoximin **40** in das korrespondierende Iodmethylsulfoximin zu überführen, welches dann in *Suzuki*-Kreuzkupplungen für die oxidative Addition an der Palladium(0)spezies eingesetzt werden sollte.

In der Literatur fand man eine Synthese zu einem elektronenreichen Iodmethylsulfoximin (siehe **429** Schema 7.27): 1978 konnte *C. R. Johnson* die *S,N*-Dimethyl-sulfoximine **430a,b** mit *tert*-Butylhypochlorit in mäßigen Ausbeuten zu den *S*-Chlormethyl-*N*-methylsulfoximin **431a,b** chlorieren (Schema 7.26).^[229]

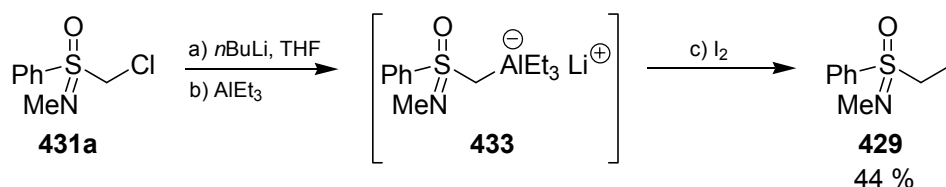


Schema 7.26: Synthese der *S*-Chlormethyl-*N*-methyl-sulfoximine **431a,b** von *C. R. Johnson*.

Da die Zugabe von Hydrochinon als Radikalfänger keinen Einfluss auf das Reaktionsgeschehen zeigte und somit ein Radikalmechanismus ausgeschlossen werden konnte, wurden als Zwischenstufen die Ylide **432** postuliert, die durch elektrophile

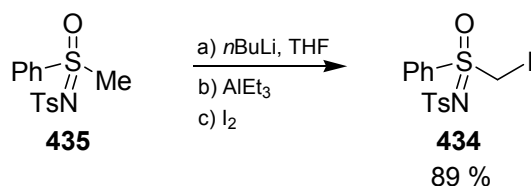
Chlorierung des Sulfoximinstickstoffs und anschließende Deprotonierung der *S*-Methylgruppe entstehen könnten.

H.-J. Gais synthetisierte 1998 aus dem *S*-Chlormethyl-*N*-methyl-sulfoximin **431a** über eine Sequenz, bestehend aus Halogen-Metallaustausch mit *n*-Butyllithium, Transmetallierung mit Triethylaluminium und Abfangreaktion des intermediären Sulfoximinaluminates **433** mit Iod, das *S*-Iodmethyl-*N*-methyl-sulfoximin **429** (Schema 7.27).^[230]



Schema 7.27: Synthese des *S*-Iodmethyl-*N*-methyl-sulfoximins **429** von *H.-J. Gais*.

Jedoch war die Ausbeute an *S*-Iodmethyl-*N*-methyl-sulfoximin **429** mit 33 % über die zwei Synthesestufen ausgehend vom *S,N*-Dimethyl-sulfoximin **430a** gering. Für das elektronenarme *S*-Iodmethyl-*N*-tosyl-sulfoximin **434** war eine direkte Synthese ausgehend vom *S*-Methyl-*N*-tosyl-sulfoximin **435** von *T. Imamoto*^[231] bekannt (Schema 7.28). Bei dieser Synthese wurde das Methylsulfoximin **435** mit *n*-Butyllithium deprotoniert und analog zum vorangegangenen Beispiel mit Triethylaluminium in das korrespondierende Aluminat überführt, welches in einer Abfangreaktion mit Iod zum *S*-Iodmethyl-*N*-tosyl-sulfoximin **434** umgesetzt wurde.

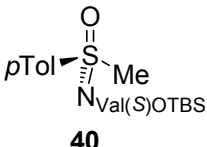
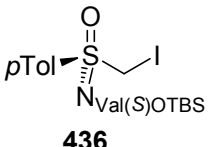


Schema 7.28: Synthese des *S*-Iodmethyl-*N*-methyl-sulfoximins **434** von *T. Imamoto*.

Daher synthetisierte man das elektronenreiche Iodmethylsulfoximin **436** analog zu der Synthese von *T. Imamoto* unter Verwendung von Trimethylaluminium als Transmetallierungsreagenz direkt aus dem Methylsulfoximin **40** in einer allerdings unbefriedigenden Ausbeute von 33 % (Tabelle 7.2, #1). Da die Transmetallierung mit Trimethylaluminium dazu dient, Mehrfachiodierungen durch Verringerung der Basizität der metallorganischen Spezies zurückzudrängen,^[231] wiederholte man das Experiment unter inverser Reaktionsführung, um eine möglichst geringe Basenkonzentration in der Reaktion zu

gewährleisten und konnte dadurch die Ausbeute an Iodmethylsulfoximin **436** (53 %) etwas steigern (Tabelle 7.2, #2).

Tabelle 7.2: Direkte Synthese des Iodmethylsulfoximins **436** aus dem Methylsulfoximin **40**.

<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>40</p> </div> <div style="margin: 0 20px;"> <p>a) <i>n</i>BuLi, -78 °C, LM b) Transmetallierungsreagenz c) 1.1 Äq. I₂, LM, 0 °C - RT</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>436</p> </div> </div>				
#	Äq. <i>n</i> -BuLi	Transmetallierungsreagenz	LM	436 [%]
1	1.0	1.1 Äq. AlMe ₃ ^[c]	THF	33 ^[a]
2	1.1	1.1 Äq. AlMe ₃ ^[c]	THF	53 ^[b]
3	1.1	1.2 Äq. ZnBr ₂ ^[d]	THF/Et ₂ O 1:5	83 ^[a]
4	1.0	1.2 Äq. ZnBr ₂ ^[d]	THF/Et ₂ O 1:5	90 ^[b]

^[a]Unter Zugabe der Iod-Lösung zur metallorganischen Spezies; ^[b] Unter Zugabe der metallorganischen Spezies zur Iod-Lösung (inverse Arbeitsweise); ^[c]0 °C; ^[d] -78 °C - 0 °C.

Für den Erhalt sehr guter Ausbeuten erwies sich jedoch der Einsatz einer noch weniger basischen Organometallverbindung für die nukleophile Substitutionsreaktion am Iod und somit ein Wechsel des Transmetallierungsreagenzes als erforderlich. Durch den Einsatz von getrocknetem Zinkbromid als Transmetallierungsreagenz und den Umsatz der dadurch erhaltenen Organozinkverbindung mit Iod konnte selbst bei Zugabe der Organometallverbindung zum Iod die Ausbeute an Iodmethylsulfoximin **436** auf 83 %, unter inverser Arbeitsweise gar auf 90 % gesteigert werden (Tabelle 7.2, #3, #4). Als weitere Abwandlung zu den vorhergehenden Experimenten (Tabelle 7.2, #1, #2) wurden diese Versuche in Diethylether mit THF als Lösungsvermittler anstelle von reinem THF durchgeführt, um so die durch Lithium-organische Verbindungen induzierte THF-Polymerbildung zurückzudrängen.

Im Anschluss erprobte man an dem Iodmethylsulfoximin **436** unter variierenden Reaktionsbedingungen Kreuzkupplungen mit *trans*-2-Phenylvinylboronsäure **437** (Tabelle 7.3). Nach allen Experimenten konnte allerdings auch hier die Bildung des Kreuzkupplungsprodukts **438** durch ¹H-NMR-spektroskopische Analyse der Rohprodukte aufgrund des Fehlens der charakteristischen Signale für die Protonen der generierten Methylengruppe im Bereich 3.7 - 4.5 ppm und der Signale der olefinischen Protonen im Bereich 5.3 – 6.8 ppm ausgeschlossen werden.^[59,69,232] In allen Experimenten wurden anstelle des gewünschten Kreuzkupplungsproduktes **438** wiederum unter unvollständigen Umsätzen als Hauptprodukt

das Methylsulfoximin **40** und als Nebenprodukt das Sulfinamid **147** gebildet. Daher verzichtete man auch hier auf die Aufreinigung der Rohprodukte.

Tabelle 7.3: Experimente zur Kreuzkupplung des Iodmethylsulfoximins **436** mit *trans*-2-Phenylvinylboronsäure **437**.

#	Base	Pd-Kat.-Precursor	Ligand(-Precursor)	Äq. 437	LM
1	4.0 Äq. Na ₂ CO ₃	10 mol% Pd(PPh ₃) ₄	-	1.2	MeOH, H ₂ O ^{[a],[233]}
2	3.1 Äq. KTB	5 mol% Pd(OAc) ₂	11 mol% 439	1.5	Dioxan ^{[b],[234]}
3	2.8 Äq. KTB	5 mol% Pd(OAc) ₂	15 mol% 439	1.4	Dioxan ^{[c],[234]}
4	3.5 Äq. K ₃ PO ₄	5 mol% Pd(OAc) ₂	14 mol% 439	1.5	Dioxan ^{[d],[234]}
5	3.6 Äq. K ₃ PO ₄	5 mol% Pd(OAc) ₂	10 mol% 439	1.6	Dioxan ^{[e],[234]}
6	2.0 Äq. Cs ₂ CO ₃	5 mol% Pd(dba) ₂	10 mol% 440	1.1	Dioxan ^{[d],[235]}
7	2.2 Äq. Cs ₂ CO ₃	5 mol% Pd(dba) ₂	5 mol% 440	1.1	Dioxan ^{[d],[235]}
8	2.2 Äq. Cs ₂ CO ₃	10 mol% Pd(OAc) ₂	10 mol% 440	1.1	Dioxan ^{[f],[236]}
9	2.2 Äq. Cs ₂ CO ₃	5 mol% Pd(dba) ₂	20 mol% 441	1.1	Dioxan ^{[a],[234]}
10	2.2 Äq. Cs ₂ CO ₃	5 mol% Pd(dba) ₂	20 mol% 441	1.1	Dioxan ^{[f],[234]}
11	3.0 Äq. K ₃ PO ₄	10 mol% Ni(dppe)Cl ₂	19 mol% 442	1.2	Dioxan, H ₂ O ^{[a],[237]}

439

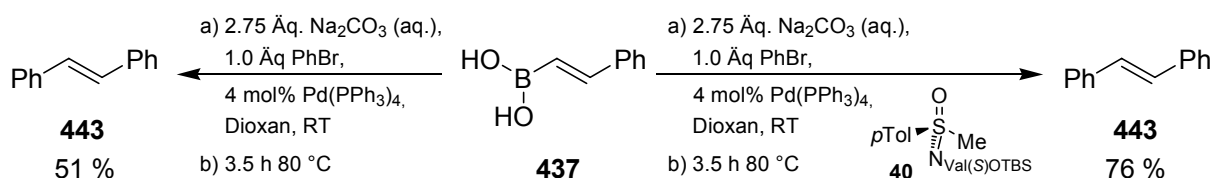
440

441

442

^[a]40 Stunden 80 °C; ^[b]12 Stunden Reflux; ^[c]2 Stunden 80 °C; ^[d]12 Stunden 80 °C; ^[e]12 Stunden RT; ^[f]80 Stunden RT.

Da man bei keinem der Palladium-katalysierten Kreuzkupplungsversuche das gewünschte Kupplungsprodukt erhalten konnte, wollte man untersuchen, ob in Gegenwart eines Sulfoximins, welches nicht an der Kupplungsreaktion teilnimmt, überhaupt eine Kreuzkupplung möglich ist. Daher wurden ohne Optimierung der Reaktionsbedingungen in parallel durchgeführten Experimenten Kreuzkupplungen von *trans*-2-Phenylvinylboronsäure **437** mit Brombenzol zum *trans*-Stilben **443** in An- und Abwesenheit des Methylsulfoximins **40** durchgeführt (Schema 7.29).



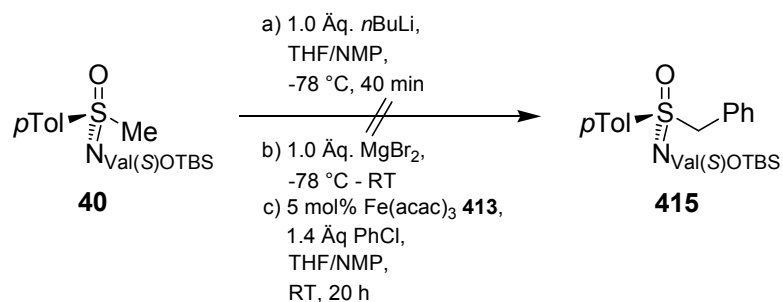
Schema 7.29: Kreuzkupplung von *trans*-2-Phenylvinylboronsäure **437** mit Brombenzol in An- und Abwesenheit des Methylsulfoximins **40**.

Dabei stellte man fest, dass die Ausbeute nach der flashchromatographischen Aufreinigung in Anwesenheit des Methylsulfoximins **40** mit 76 % sogar deutlich höher ausfiel, als in Abwesenheit des Sulfoximins (51 %). Somit konnte die Vergiftung der katalytisch-aktiven Palladiumspezies durch die Sulfonimidoyleinheit ausgeschlossen werden. Die Anwesenheit des Sulfoximins schien im Gegenteil den Katalysator sogar zu aktivieren.

Das Scheitern der Palladium-katalysierten Kreuzkupplung am Sulfoximin selbst dürfte somit, wie für den Fall der Kreuzkupplungen analog zu *S. L. Buchwald* und *J. F. Hartwig* schon geschildert (siehe hierzu Kapitel 7.3), auf unerwünschte Reaktionen der Sulfoximin-Palladium-Komplexe zurückzuführen sein. Daher entschloss man sich zu einem Wechsel des Übergangsmetalls und zu Experimenten mit katalytisch-aktiven Eisen(-II)spezies analog zu *A. Fürstner* (siehe hierzu auch Kapitel 7.2).

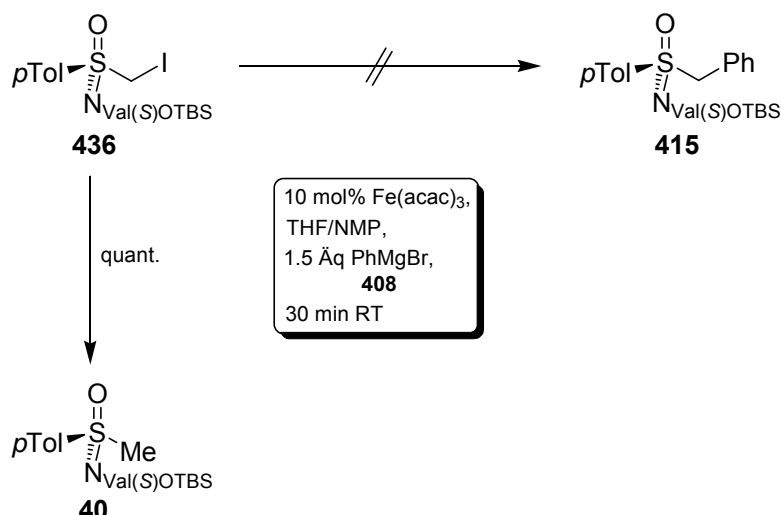
7.5 Studien zu Eisen-katalysierten Kreuzkupplungen nach A. Fürstner

In einem ersten Experiment versuchte man, das Methylsulfoximin **40** nach Deprotonierung mit *n*-Butyllithium und Transmetallierung der daraus resultierenden Organolithiumverbindung mit wasserfreiem Magnesiumbromid zum Grignardreagenz, analog zu A. Fürstner (siehe hierzu auch Kapitel 7.2) in Anwesenheit von Eisen(III)acetylacetonat ($\text{Fe}(\text{acac})_3$) **413** als Eisen(-II)katalysatorprecursor, mit einem Arylhalogenid zum Benzylsulfoximin **415** zu koppeln. Da man bei diesem Kreuzkupplungsverfahren an Grignardreagenzien als Organometallkomponente gebunden ist, wurde anstelle des bisher als Halogenkomponente verwendeten Brombenzols Chlorbenzol eingesetzt. Dadurch erhoffte man sich Halogen-Metall-Austauschreaktionen verhindern zu können, von denen man aufgrund der bisherigen Ergebnisse (siehe hierzu auch Kapitel 1.1) annahm, dass sie unerwünschte Nebenreaktionen hervorrufen könnten. Die dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle zeigte jedoch keinen Umsatz des Eduktes **40** (Schema 7.30).



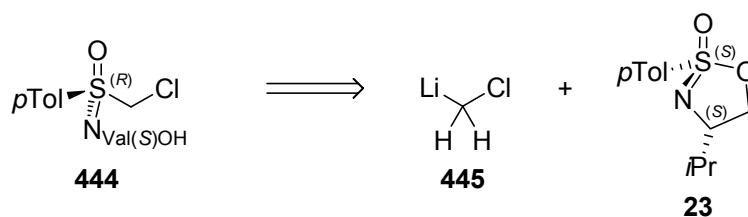
Schema 7.30: Versuch der Eisen-katalysierten Kupplung des Methylsulfoximins **40** mit Chlorbenzol.

Auch der Versuch, das Iodmethylsulfoximin **436** als Halogenkomponente unter analoger Reaktionsführung mit Phenylmagnesiumbromid **408** umzusetzen scheiterte, da anstelle der Bildung des Benzylsulfoximins **415** eine vollständige Dehalogenierung des Iodmethylsulfoximins **436** zum Methylsulfoximin **40** erfolgte (Schema 7.31).



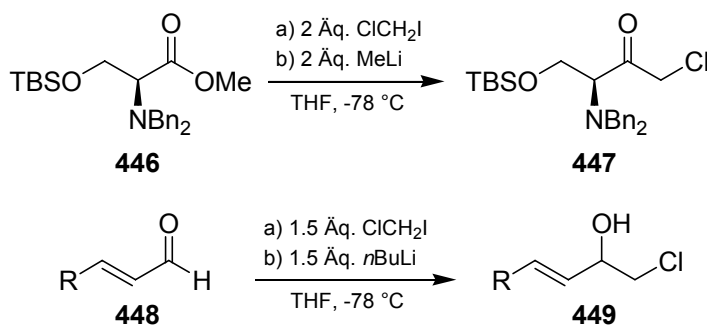
Schema 7.31: Versuch der Eisen-katalysierten Kupplung des Iodmethylsulfoximins **436** mit Phenylmagnesiumbromid **408**.

Da bei allen Kreuzkupplungsversuchen das Iodmethylsulfoximin **436** dehalogeniert wurde und man inzwischen erwog, ob diese unerwünschte Reaktion nicht eine entscheidende Rolle beim Scheitern der Kreuzkupplungen zukam, wollte man das gegenüber der Dehalogenierung als stabiler angenommene Chlormethylsulfoximin **444** synthetisieren (Schema 7.32). Die Synthese sollte nicht wie die des Iodmethylsulfoximins **436** vom Methylsulfoximin **40**, sondern direkt vom Sulfonimidat **23** ausgehen. Dazu plante man, das Sulfonimidat **23** mit dem Carbenoid **445** in einer S_N2 -Reaktion unter Inversion der Konfiguration zum Chlormethylsulfoximin **444** zu öffnen.



Schema 7.32: Retrosynthese des Chlormethylsulfoximins **444**.

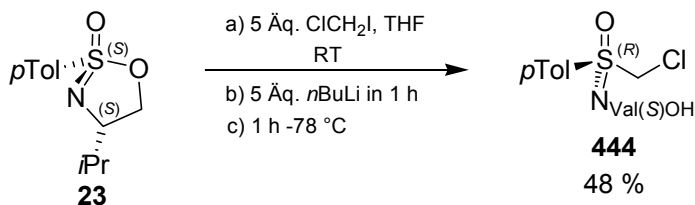
Das Carbenoid Chlormethylolithium **445** wird in der Literatur als thermolabile Verbindung beschrieben, die sich bereits unterhalb von $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ zersetzt.^[238] Trotzdem sind Synthesen bekannt, bei denen das Reagenz **445** bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ *in situ* aus Chloriodmethan/*n*-Butyllithium durch Halogen-Metall-Austausch erzeugt und als Nukleophil eingesetzt wird (Schema 7.33).



Schema 7.33: Synthese von Chlormethylketonen und von in α -Position chlorierten Alkoholen mit Chlormethylolithium.

So konnte zum Beispiel durch den nukleophilen Angriff von Chlormethylolithium **445** auf den Ester **446** das Chlormethylketon **447** dargestellt werden.^[239] Durch den nukleophilen Angriff auf Aldehyde **448** waren so auch in α -Position chlorierte Alkohole **449** zugänglich.^[240] Die Instabilität des Carbenoids **445** bei dieser Temperatur berücksichtigend, wurde hierbei unter Babierbedingungen und mit einem Reagenzüberschuss gearbeitet.

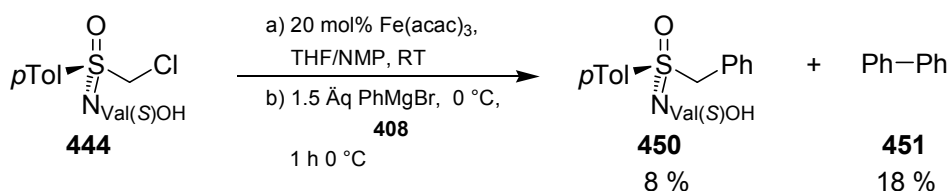
Daher setzte man das Chlormethylolithium **445** analog auch für die Öffnung des Sulfonimidats **23** ein und konnte so das Chlormethylsulfoximin **444** in befriedigender Ausbeute (48 %) darstellen (Schema 7.34).



Schema 7.34: Synthese des Chlormethylsulfoximins **444**.

Der Vergleich der isolierten Ausbeute der Verbindung **444** nach der flashchromatographischen Aufreinigung mit der Ausbeute, die man aufgrund der ^1H -NMR-spektroskopischen Analyse des Rohproduktes erwartet hatte, ergab, dass die isolierte Ausbeute deutlich zu klein ausfiel. Diese Diskrepanz wurde als partielle Zersetzung auf der Flashsäule interpretiert.

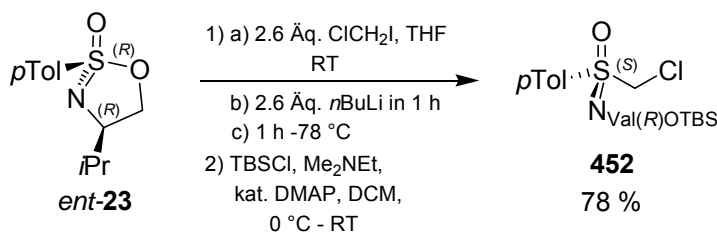
Anschließend setzte man das Chlormethylsulfoximin **444** in einer Eisen-katalysierten Kupplung mit Phenylmagnesiumbromid **408** ein und konnte erstmalig ein Kreuzkupplungsprodukt nachweisen (Schema 7.35).



Schema 7.35: Eisen-katalysierte Kupplung des Chlormethylsulfoximins **444** mit Phenylmagnesiumbromid **408**.

Die Reaktion verlief zwar unselektiv, und es konnten von den vielen in geringen Mengen gebildeten Produkten nur das Benzylsulfoximin **450** (8 %) und das Homokupplungsprodukt Biphenyl **451** (18 % bezogen auf Phenylmagnesiumbromid **408**) isoliert werden, doch konnte damit gezeigt werden, dass grundsätzlich eine Eisen-katalysierte Kreuzkupplung am Sulfoximin möglich ist.

Da man annahm, dass sowohl die mangelnde Selektivität der Kreuzkupplungsreaktion, als auch der Ausbeuteverlust bei der flashchromatographischen Aufreinigung des Chlormethylsulfoximins **444** mit der freien Hydroxyfunktion in der Seitenkette des Sulfoximins zusammenhängen könnten, entschloss man sich, diese vor der flashchromatographischen Aufreinigung des Chlormethylsulfoximins mit einer TBS-Gruppe zu schützen. Aufgrund der damaligen momentanen Verfügbarkeit kam für die Sequenz zum Chlormethylsulfoximin **452** (nukleophile Öffnung des Sulfonimidat, Einführung der OTBS-Schutzgruppe) nicht das (*S_S*,*S_C*)-Sulfonimidat **23** (Vorstufe von **444**), sondern das (*R_S*,*R_C*)-Enantiomer *ent*-**23**^[241] zum Einsatz (Schema 7.36).

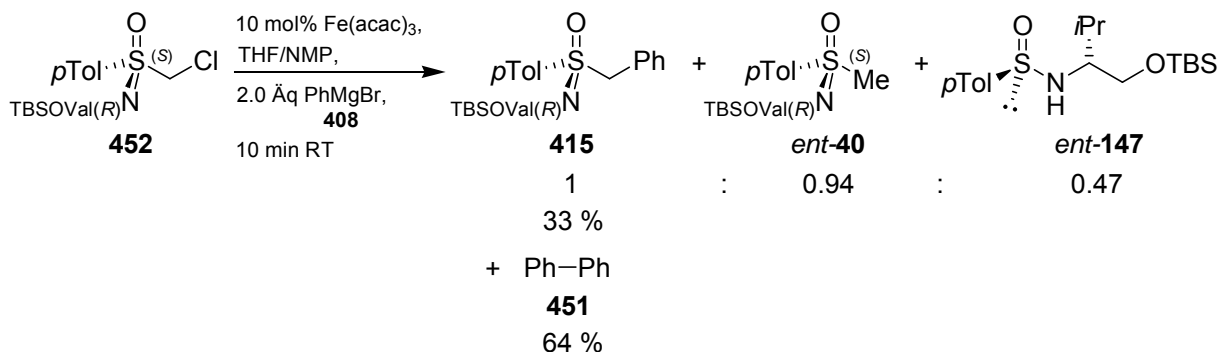


Schema 7.36: Synthese des OTBS-geschützten Chlormethylsulfoximins **452**.

Der oben postulierte Zusammenhang zwischen dem Ausbeuteverlust bei der Isolierung des Chlormethylsulfoximins **444** und der freien Hydroxyfunktion bestätigte sich insofern, als das OTBS-Chlormethylsulfoximin **452** nach flashchromatographischer Aufreinigung in sehr guter Ausbeute von 78 % (über zwei Stufen) isoliert werden konnte.

Auch die Eisen-katalysierte Kreuzkupplung des Chlormethylsulfoximins **452** mit Phenylmagnesiumbromid **408** gelang mit deutlich höherer Ausbeute des

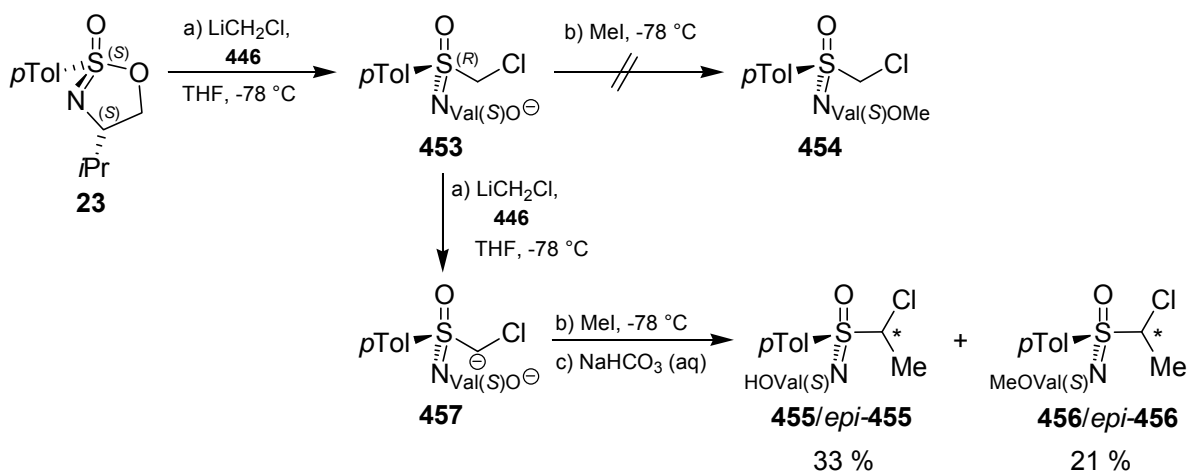
Benzylsulfoximins **415** (33 %). Als Nebenprodukt wurde flashchromatographisch Biphenyl **451** (64 % bezogen auf Phenylmagnesiumbromid **408**) isoliert (Schema 7.37).



Schema 7.37: Eisen-katalysierte Kupplung des Chlormethylsulfoximins **452** mit Phenylmagnesiumbromid **408**.

Durch ^1H -NMR-spektroskopische Analyse des Rohproduktes konnte weiterhin das Dehalogenierungsprodukt *ent*-**40** und das Sulfinamid *ent*-**147** nachgewiesen und zu $\mathbf{415}/\textit{ent}\text{-}\mathbf{40}/\textit{ent}\text{-}\mathbf{147} = 1:0.94:0.47$ quantifiziert werden. Somit wurden diese Nebenprodukte in erheblichem Ausmaß gebildet.

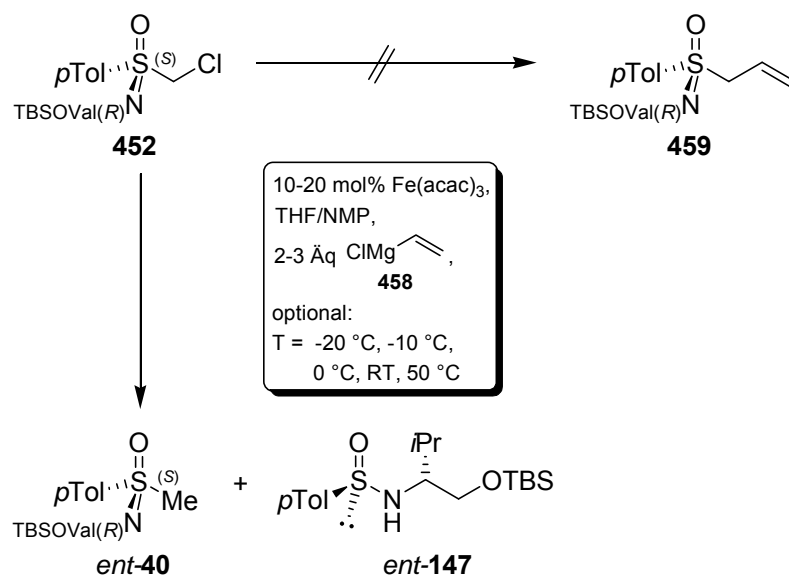
Um die oxidative Addition des Chlormethylsulfoximins an das Übergangsmetall zu erleichtern, sollte die *O*-Methyl-Gruppe als weniger raumerfüllende Schutzgruppe in der Seitenkette eingesetzt werden. Diese wollte man nach der Öffnung des Sulfonylimidats **23** mit Chlormethylolithium **445** durch Abfangen des *in situ* generierten Oxyanions **453** mit Methyljodid einführen. Anstelle des gewünschten *OMethyl*-geschützten Chlormethylsulfoximins **454** wurden allerdings die epimeren 1-Chlorethylsulfoximine **455/epi-455** (33 %) und **456/epi-456** (21 %) erhalten (Schema 7.38).



Schema 7.38: Versuch der Darstellung des *OMethyl*-geschützten Chlormethylsulfoximins **454**.

Somit wurde bewiesen, dass das bei der Öffnung des Sulfonimidats **23** erzeugte Oxyanion **453** durch das Carbenoid **445** (Reagenzüberschuss 2.5 Äq.) in das Dianion **457** überführt wurde, welches dann mit Methyljodid zu den 1-Chlorethylsulfoximinen **455/epi-455** und **456/epi-456** abreagierte. Daher müsste das Dianion **457** für die selektive Methylierung zuerst durch wässrige Aufarbeitung in das Chlormethylsulfoximin **444** (siehe hierzu Kapitel 10.7.3.1.1) überführt werden, bei dem anschließend eine selektive Deprotonierung der Hydroxygruppe möglich sein sollte.

Vor der Durchführung weiterer Experimente zur Einführung der Methylschutzgruppe, wollte man zunächst untersuchen, ob man auch die eigentlich angestrebte Vinylierung über eine analoge Eisen-katalysierte Kreuzkupplung verwirklichen kann. Dazu setzte man für die Kreuzkupplung am Chlormethylsulfoximin **452** bei variierenden Reaktionstemperaturen ($T = -20\text{ }^{\circ}\text{C}$, $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, RT, $50\text{ }^{\circ}\text{C}$) 2-3 Äq. Vinylmagnesiumchlorid **458** als Organometallkomponente ein, konnte jedoch bei der ^1H -NMR-spektroskopischen Analyse des Rohproduktes anstelle des Allylsulfoximins **459** bei allen Experimenten nur das Methylsulfoximin *ent*-**40** und das Sulfinamid *ent*-**147** nachweisen (Schema 7.39).



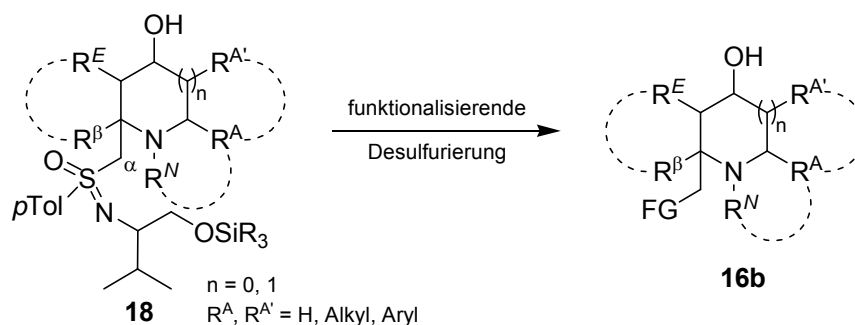
Schema 7.39: Versuch der Eisen-katalysierten Kupplung des Chlormethylsulfoximins **452** mit Vinylmagnesiumchlorid **458**.

Aufgrund dieses Ergebnisses und der mangelnden Chemoselektivität der einzigen in synthetisch wertvollem Ausmaß ablaufenden Arylierung am Chlormethylsulfoximin **452** (siehe Schema 7.37) wurde an diesem Punkt die Forschung auf dem Gebiet der Kreuzkupplungen an Sulfoximinen eingestellt.

8 Studien zur Entwicklung leichter abspaltbarer Sulfoximinauxiliare

8.1 Vorüberlegungen

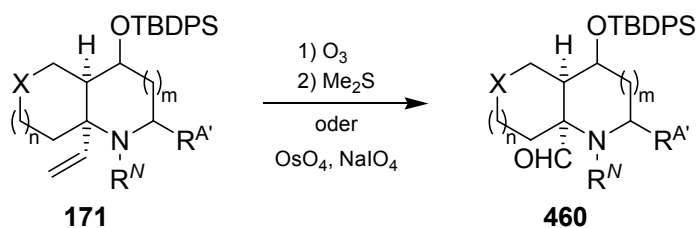
Die funktionalisierende Entfernung des Auxiliars von den Aza(oligo)cyclen **18** unter Umwandlung der zum Schwefel α -ständigen Methylengruppe in ein Kohlenstoffzentrum mit angebundener funktioneller Gruppierung FG (Schema 8.1, **16b**), erwies sich aufgrund der extremen sterischen Hinderung an der α -Position als problematisch.



Schema 8.1: Allgemeine Darstellung der funktionalisierenden Desulfurierung.

Bis vor kurzem scheiterten daher alle Versuche zur Funktionalisierung der α -ständigen Methylengruppe (α -Funktionalisierung) unter Desulfurierung.^[61,68,93,94,97] Erst *P. Bühle* gelang es parallel zu dieser Arbeit, Aza(oligo)cyclen **166** nach der Deprotonierung in der α -Position elektrophil mit einem Carben anzugreifen, welches aus *iso*-Propylmagnesiumiodid und Diiodmethan erzeugt wurde (siehe Schema 2.28, S. 50).^[68]

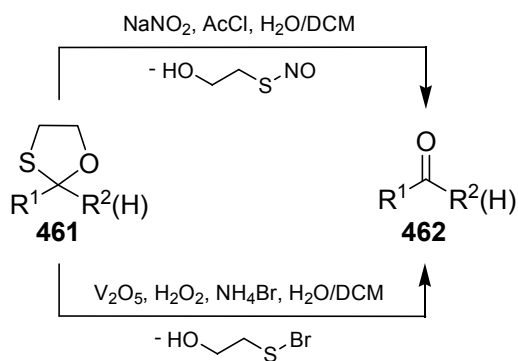
Über diese Methode ist die funktionalisierende Desulfurierung in guten Ausbeuten möglich. Sie erfordert aber den Einsatz hochreaktiver metallorganischer Verbindungen und Carbene, die mit vielen funktionellen Gruppen nicht kompatibel sind. Als funktionelle Gruppe wird in den desulfurierten Cyclen **171** ein Olefin eingeführt, welches anschließend in andere funktionelle Gruppen überführt werden muss, um eine Anknüpfung pharmakophorer Gruppen zu erlauben. Hierfür kommen zum Beispiel die Ozonolyse oder die Lemieux-Johnson Oxidation in Frage, welche die Olefine **171** oxidativ zu den Aldehyden **460** spalten (Schema 8.2).^[242]



Schema 8.2: Oxidative Spaltung der Olefine **171** über Ozonolyse bzw. Lemieux-Reaktion.

Beide Reaktionen sind allerdings nicht mit den von *P. Bühle* für die funktionalisierende Desulfurierung eingesetzten elektronenreichen Aminschutzgruppen R^N vereinbar.^[243] Daher müsste für die oxidative Spaltung der Olefine **171** entweder zuerst die Schutzgruppe gewechselt, oder die Kompatibilität elektronenarmer Schutzgruppen mit den bei der Desulfurierung eingesetzten Reagenzien überprüft werden. Eine Alternative könnte eine Variation des Auxiliars bieten, welche eine leichtere Abspaltung unter direkter Funktionalisierung zu den Aldehyden **460** oder anderen Carbonylverbindungen erlaubt.

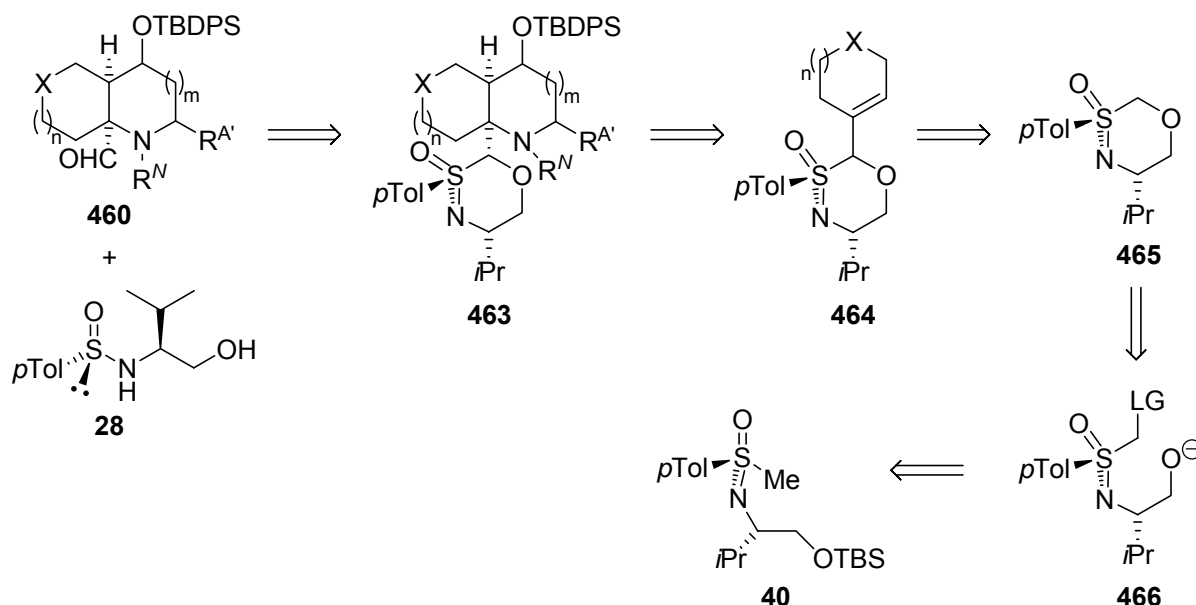
Von cyclischen *S,O*-Acetalen **461** ist bekannt, dass sie unter milden Bedingungen hydrolytisch zu Carbonylverbindungen **462** gespalten werden können, denen gegenüber viele andere funktionelle Gruppen inert sind. Für diese Hydrolysen sind zum Bruch der Acetal-Schwefel-Kohlenstoff-Bindung Hilfselektrophile wie zum Beispiel Nitrosylkationen^[244] bzw. Bromkationen^[245] erforderlich, die *in situ* in saurer wässriger Lösung erzeugt werden (Schema 8.3).



Schema 8.3: Methoden zur Spaltung cyclischer *S,O*-Acetale unter milden Bedingungen.

Als Vorläufer für die Hilfselektrophile werden Mischungen aus Acetylchlorid und Natriumnitrit^[244] bzw. Ammoniumchlorid, Wasserstoffperoxid und einer katalytischen Menge Divanadumpentoxid^[245] verwendet.

Einen alternativen Zugang zu den Aldehyden **460** könnte daher die Hydrolyse des cyclischen Sulfoximinauxiliars der Azabicyclen **463** bieten. Aufgrund des Elektronenzugs der an den Schwefel gebundenen Heteroatome und der damit verbundenen gesteigerten Abgangsgruppenqualität des Sulfinamids **28** sollten die Hydrolyse dieses ‘‘S,O-Acetals’’ auch ohne Zusatz von Hilfselektrophilen möglich sein (Schema 8.4).

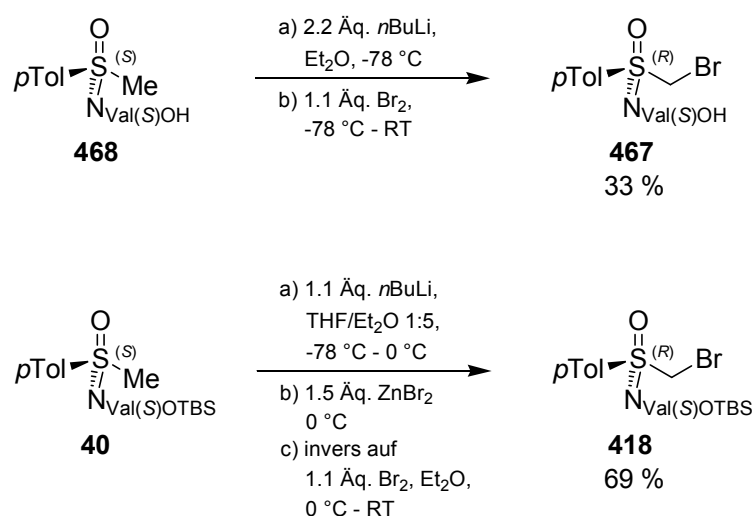


Schema 8.4: Möglicher alternativer Zugang zu den Aldehyden **460** über das cyclische Sulfoximinauxiliar **465**.

Deshalb plante man die Azabicyclen **463** analog zu γ -Hydroxyalkylierungs-Cyclisierungs-Sequenzen von *M. Reggelin* (siehe hierzu auch Kapitel 2.2 und 2.3) aus den 2-Alkenylsulfoximininen **464** zu synthetisieren, welche analog zur Darstellung von cyclischen 2-Alkenylsulfoximininen ausgehend von Methylsulfoximininen (siehe hierzu Schema 2.7, S. 21) aus dem [1,3 λ^6 ,4]-Oxa-thiazin-3-oxid **465** dargestellt werden sollten. Der sechsgliedrigen Ring des Auxiliars **465** sollte durch Einführung einer Fluchtgruppe (LG) am Schwefel-gebundenen Kohlenstoffzentrum des Methylsulfoximins **40**, Generierung eines Sauerstoffnukleophils durch anschließende Entfernung der Silylschutzgruppe und Cyclisierung des Anions **466** aufgebaut werden (Schema 8.4).

8.2 Darstellung von [1,3λ⁶,4]-Oxa-thiazin-3-oxiden

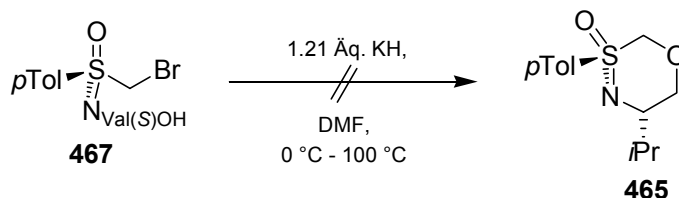
Unter Berücksichtigung der mit Dehalogenierungsnebenreaktionen beim Iodmethylsulfoximin **436** gesammelten Erfahrungen (siehe Kapitel 7.4, 7.5), sollte das Oxathiazinoxid **465** ausgehend von Brommethylsulfoximin synthetisiert werden, von denen man annahm, dass sie weniger anfällig für Dehalogenierungen sein würden. Daher synthetisierte man sowohl das Brommethylsulfoximin **467** mit freier Hydroxygruppe in der Seitenkette als auch das OTBS-geschützte Derivat **418** (Schema 8.5).



Schema 8.5: Synthese des Brommethylsulfoximins **467** und des OTBS-geschützten Derivates **418**.

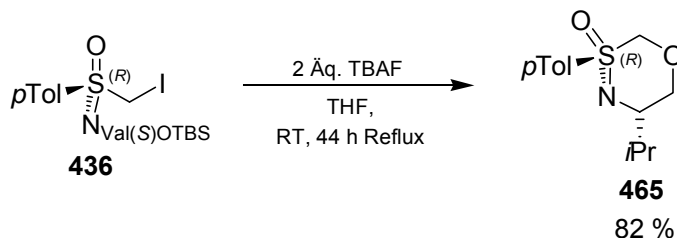
Für die Darstellung des Brommethylsulfoximins **467** wählte man die denkbar einfachste Synthese, indem man das Methylsulfoximin **468** (siehe Kapitel 10.3.5) mit zwei Äquivalenten *n*-Butyllithium deprotonierte und das dadurch generierte Dianion mit elementarem Brom abfing. Aufgrund der für den Fall der Iodierung schon besprochenen Mehrfachhalogenierungen (siehe Kapitel 7.4), sowie der ebenfalls bereits für den Fall der Chlorierung beschriebenen Instabilität der Halogenmethylsulfoximine mit freier Hydroxygruppe in der Seitenkette unter den Bedingungen der flashchromatographischen Aufreinigung (siehe Kapitel 7.5), fiel die Ausbeute des Brommethylsulfoximins **467** (33 %) erwartungsgemäß niedrig aus. Insofern wurde dadurch der Wert sowohl der in Kapitel 7.4 eingeführten Transmetallierungsmethode mit Zinkbromid, als auch der in Kapitel 7.5 eingeführten OTBS-Schätzung vor der flashchromatographischen Aufreinigung nochmals validiert. In entsprechend hoher Ausbeute von 69 % konnte dann auch das OTBS-geschützte Brommethylsulfoximin **418** durch Anwendung dieser Methoden dargestellt werden.

Als man im Anschluss jedoch versuchte, das Brommethylsulfoximin **467** nach der Deprotonierung mit Kaliumhydrid in *N,N*-Dimethylformamid (DMF) in einer nukleophilen Substitution zum Oxathiazinoxid **465** zu cyclisieren, konnte man nach der Reaktion nur eine unselektive Zersetzung des Eduktes **467** zu einer Vielzahl von Verbindungen feststellen (Schema 8.6).



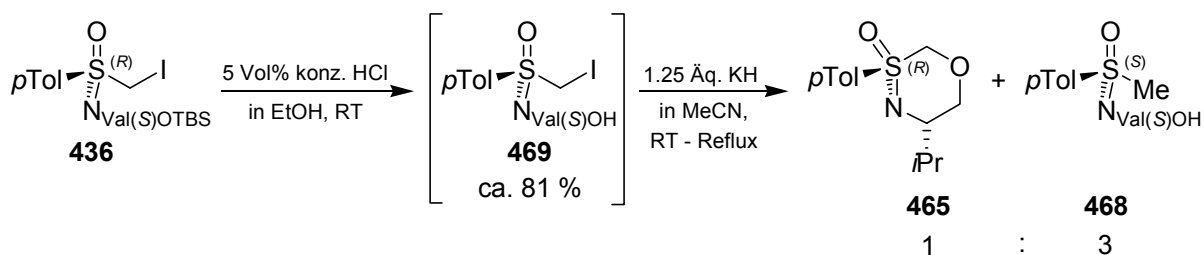
Schema 8.6: Versuch der Darstellung des Oxathiazinoxids **465** ausgehend vom Brommethylsulfoximin **467**.

Da der Austausch des Halogensubstituenten vom Iod- zum Bromsubstituenten nicht zum Erfolg führte, beschloss man, bei weiteren Cyclisierungsversuchen wieder vom Iodmethylsulfoximin **436** auszugehen, weil dieses mit dem Iodsubstituenten über die bessere Abgangsgruppe für die angestrebte Cyclisierung in einer nukleophilen Substitution verfügte. Tetra-*n*-butylammoniumfluorid (TBAF) ist in der Literatur als mild basisches Reagenz zur Abspaltung von OTBS-Schutzgruppen bekannt.^[172,246] Daher entschied man sich, die Silylschutzgruppe des OTBS-geschützten Iodmethylsulfoximins **436** mit TBAF in THF abzuspalten und die Reaktionslösung längere Zeit zum Reflux zu erhitzen. Die ungewöhnlich hohe Reaktionstemperatur wurde hierbei gewählt, um dem System das Überwinden eventueller Rotationsbarrieren während der Cyclisierung zu ermöglichen. In der Tat erhielt man nach 44 Stunden Reflux und der Aufreinigung durch Kristallisation das Oxathiazinoxid **465** in sehr guter Ausbeute von 82 % (Schema 8.7).



Schema 8.7: Cyclisierung des Iodmethylsulfoximins **436** zum Oxathiazinoxid **465** mit TBAF in THF.

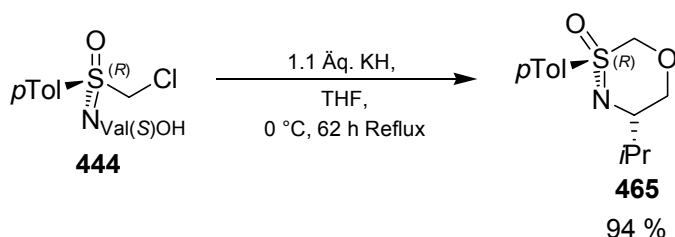
Im Anschluss sollte das kostenintensive Reagenz TBAF durch preiswertere Reagenzien ersetzt werden. Zur Darstellung des Oxathiazinoxids **465** ausgehend vom Iodmethylsulfoximin **436** spaltete man daher die OTBS-Schutzgruppe mit konz. Salzsäure in Ethanol (5 Vol%) ab. Das Rohprodukt der Entschützung **469**^[247] versuchte man nach der Deprotonierung mit Kaliumhydrid durch Refluxieren in Acetonitril zum Oxathiazinoxid **465** zu cyclisieren (Schema 8.8).



Schema 8.8: Abspaltung der OTBS-Schutzgruppe vom Iodmethylsulfoximin **436**; Cyclisierungs-experiment mit KH in CH₃CN.

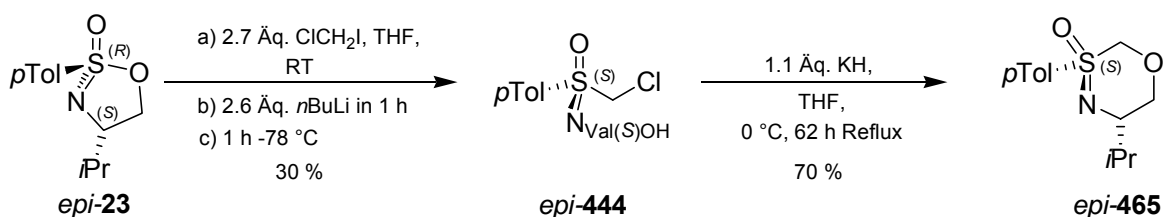
Nach der Umsetzung mit Kaliumhydrid konnte allerdings im ¹H-NMR-Spektrum des Rohproduktes das Oxathiazinoxid **465** nur als Nebenprodukt festgestellt werden. Als Hauptprodukt bildete sich in dieser Reaktion durch Dehalogenierung des Iodmethylsulfoximins **469** das Methylsulfoximin **468**. Da das Produktverhältnis mit **465/40** = 1:3 unbefriedigend war, suchte man nach einem alternativen Edukt für die Cyclisierung zum Oxathiazinoxid **465**.

Da das Iodmethylsulfoximin **469** mit Kaliumhydrid als Base teilweise in das Oxathiazinoxid **465** überführt werden konnte (siehe Schema 8.8) und sich THF als Lösungsmittel für die Cyclisierung des Iodmethylsulfoximins **436** bewährt hatte (siehe Schema 8.7), versuchte man das Chlormethylsulfoximin **444** (Synthese: siehe Schema 7.34) mit Kaliumhydrid in THF ebenfalls in das Oxathiazinoxid **465** zu überführen. Tatsächlich, beobachtete man nach der Deprotonierung des Eduktes bei 0 °C beim Erhitzen der Reaktionslösung zum Reflux eine langsam erfolgende Cyclisierung. Nach dem Refluxieren über 66 Stunden und der Aufreinigung durch Kristallisation konnte so die Zielverbindung **465** in sehr guter Ausbeute (94 %) erhalten werden (Schema 8.9).



Schema 8.9: Cyclisierung des Chlormethylsulfoximins **444** zum Oxathiazinoxid **465**.

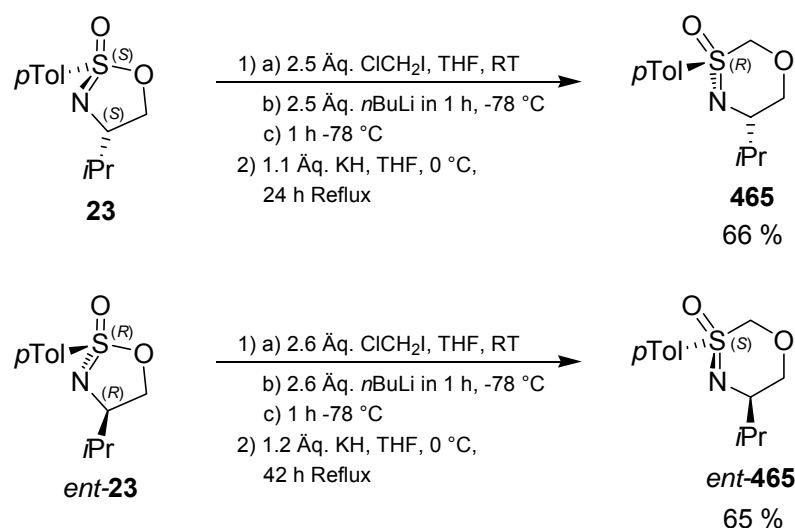
Beim Einsatz der Oxathiazinoxide als Auxiliare wollte man auch den Einfluss der Relativkonfiguration auf die Stereoinduktion bei festgelegter Absolutkonfiguration des Schwefelzentrums untersuchen. Daher stellte man in der Folge aufgrund der momentanen Verfügbarkeit der Edukte *epi*-**23** und *ent*-**23** auch die Oxathiazinoxide *epi*-**465** (Schema 8.10) und *ent*-**465** (Schema 8.11) her. Die Synthese des Oxathiazinoxids *epi*-**465** erfolgte analog zur vorangegangenen Synthese ausgehend vom Chlormethylsulfoximin *epi*-**444** in guter Ausbeute (70 %) (Schema 8.10).



Schema 8.10: Synthese des Chlormethylsulfoximins *epi*-**444** und dessen Cyclisierung zum Oxathiazinoxid *epi*-**465**.

Die Synthese des Eduktes *epi*-**444** erfolgte aus dem Sulfonimidat *epi*-**23** über eine Ringöffnungsreaktion mit dem *in situ* aus Chloriodmethan erzeugten Carbenoid Chlormethylolithium (siehe hierzu auch Kapitel 7.5). Wie schon zuvor bei den Synthesen der anderen Halogenmethylsulfoximine mit freier Hydroxygruppe in der Seitenkette besprochen, leidet auch die Ausbeute des Chlormethylsulfoximins *epi*-**444** (30 %) unter den Verlusten durch Zersetzungserscheinungen bei der flashchromatographischen Aufreinigung. Durch diese Ausbeuteverluste reduzieren sich die Gesamtausbeuten der Synthesesequenzen, ausgehend von den Sulfonimidaten **23** und *epi*-**23** zu den Oxathiazinoxiden **465** und *epi*-**465**, auf 44 % bzw. 21 %.

Um die niedrigen Gesamtausbeuten der Synthesesequenzen zu den Oxathiazinoxiden **465** und *ent*-**465** ausgehend von den Sulfonimidaten **23** und *ent*-**23** zu verbessern, verzichtete man in der Folge auf die flashchromatographische Isolierung der Chlormethylsulfoximine (Schema 8.11).



Schema 8.11: Synthesesequenzen zu den Oxathiazinoxiden **465** und *ent*-**465** ohne Isolierung der intermediären Chlormethylsulfoximine.

Dadurch konnten die Oxathiazinoxide **465** und *ent*-**465** in guten Gesamtausbeuten von 66 % bzw. 65 % erhalten werden. Als Ausbeute-begrenzenden Faktor bei dieser Methodik identifizierte man die geringere Kristallisationsneigung der Oxathiazinoxide, die durch Verunreinigungen und Nebenprodukte hervorgerufen wurde, welche man über die Synthesesequenz mitschleppte. Die Gesamtausbeute des Oxathiazinoxids **465** über diese Methode (66 %) fällt trotzdem besser aus als die der vierstufigen Sequenz über die Cyclisierung des Iodmethylsulfoximins **436** (52 %; siehe Schema 4.6, S. 61; Tabelle 7.2, S. 156; Schema 8.7 S. 169).

Von den Oxathiazinoxiden **465**, *ent*-**465**, *epi*-**465** und vom Chlormethylsulfoximin *epi*-**444** konnten Einkristalle erhalten werden, die sich für die Kristallstrukturanalyse eigneten. Die Kristallstrukturen dieser Verbindungen sind in Abbildung 8.1 dargestellt.

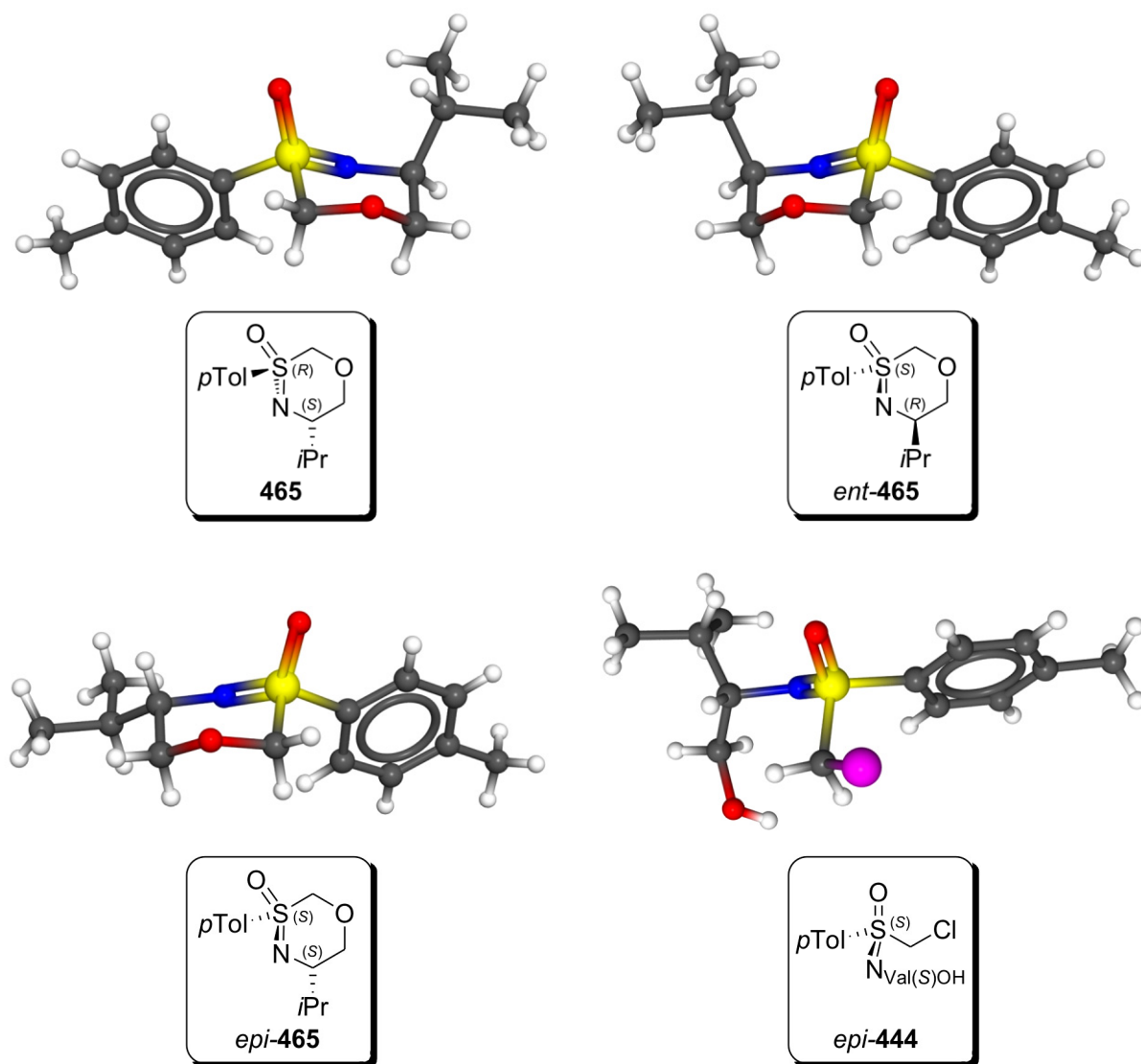


Abbildung 8.1: Kristallstrukturen/Strukturformeln der Oxathiazinoxide **465**, **ent-465**, **epi-465** und des Chlormethylsulfoximins **epi-444**.

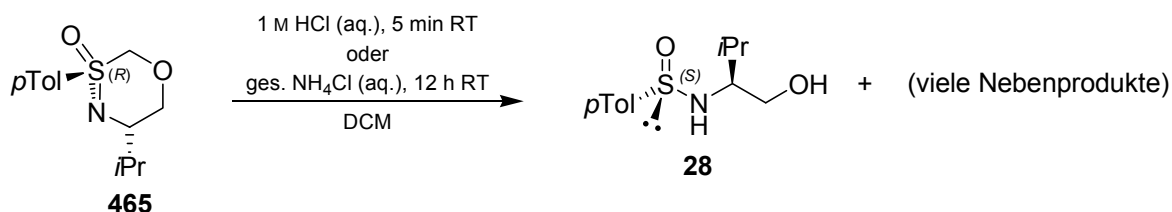
Die Kristallstruktur des Oxathiazinoxids **465** (Abbildung 8.1, oben links) zeigte, dass der sechsgliedrige Ring dieser Verbindung im Festkörper in einer Sesselkonformation vorliegt, bei der die *para*-Tolylgruppe als größter Rest eine äquatoriale Position und der Sulfoximinsauerstoff eine axiale Stellung einnimmt. Auch beim Enantiomer **ent-465** (Abbildung 8.1, oben rechts) und beim Epimer **epi-465** (Abbildung 8.1, unten links) konnten durch die Kristallstrukturen analoge Sesselkonformationen im Festkörper nachgewiesen werden. In der Struktur des Oxathiazinoxids **epi-465** nimmt die *iso*-Propylgruppe im Gegensatz zu den Strukturen der Oxathiazinoxide **465** und **ent-465** eine äquatoriale Position ein.

Die Kristallstruktur des Chlormethylsulfoximins *epi*-**444** (Abbildung 8.1, unten rechts) vermittelt einen guten visuellen Eindruck dazu, wie sich die Hydroxygruppe nach der Deprotonierung von der Rückseite der Chlormethylgruppe annähern und im Zuge der Cyclisierung den Chloridsubstituenten (violett) in einer S_N2-Reaktion verdrängen kann. Weiterhin kann man erkennen, dass für die Bildung des Oxathiazinoxids *epi*-**465** (Abbildung 8.1, unten links) über diesen Weg noch massive Rotationsbewegungen innerhalb des Systems erforderlich sind, die auch die für die Cyclisierung erforderliche erhöhte Temperatur sowie die relativ lange Reaktionszeit erklären könnten.

Aufgrund dieser viel versprechenden Ergebnisse beschloss man, zunächst Untersuchungen zur Spaltung des “S,*O*-Acetals“ **465** zu unternehmen, um die in Kapitel 8.1 getroffenen Prognosen bezüglich der gegenüber den herkömmlichen S,*O*-Acetalen erleichterten Spaltbarkeit zu bestätigen.

8.3 Studien zur Spaltung des S,O-Acetals und zur asymmetrischen Induktion der Oxathiazinoxide

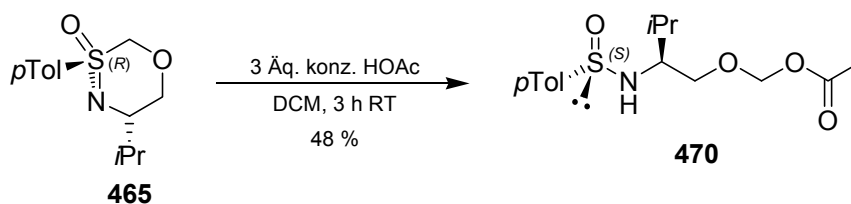
In ersten Experimenten versuchte man, das Oxathiazinoxid **465** sowohl mit 1 M Salzsäure als auch durch Zugabe von ges. Ammoniumchlorid-Lösung in DCM selektiv zum Sulfinamid **28** zu spalten (Schema 8.12).



Schema 8.12: Hydrolytische Spaltung der S,O-Acetalfunktion des Oxathiazinoxids **465**.

In beiden Experimenten wurde die Ausgangsverbindung **465** vollständig umgesetzt. Neben der Bildung des Sulfinamids **28** beobachtete man allerdings auch unselektive Reaktionen zu zahlreichen anderen Verbindungen, womit die vollständige Rückgewinnung der Auxiliarvorstufe **28** über die hydrolytische Spaltung der Oxathiazinoxide unmöglich schien. Daher verzichtete man auf die Strukturaufklärung aller Nebenprodukte und suchte nach einer alternativen Spaltungsmethode.

Im Anschluss konnte das Oxathiazinoxid **465** durch Umacetalisierung mit Eisessig selektiv in das acetylierte Acetal **470** überführt werden (Rohausbeute ca. 80 %).



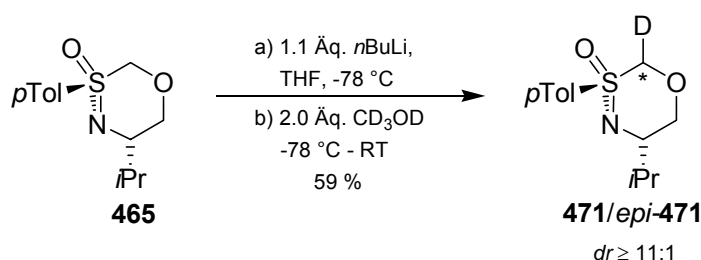
Schema 8.13: Umacetalisierung des Oxathiazinoxids **465** zum acetylierten Acetal **470**.

Nach der flashchromatographischen Aufreinigung isolierte man die Verbindung **470** allerdings nur mit einer Ausbeute von 48 %, was auf eine leichte Hydrolysierbarkeit auch dieser Verbindung hindeutete.

Mit diesen Experimenten konnte die in Kapitel 8.1 prognostizierte leichte hydrolytische Spaltbarkeit des S,O-Acetals **465** bestätigt werden. Weitere Experimente zur Acetalspaltung sollten erst später mit den Azabicyclen **463** (siehe Schema 8.4, S. 167) durchgeführt werden.

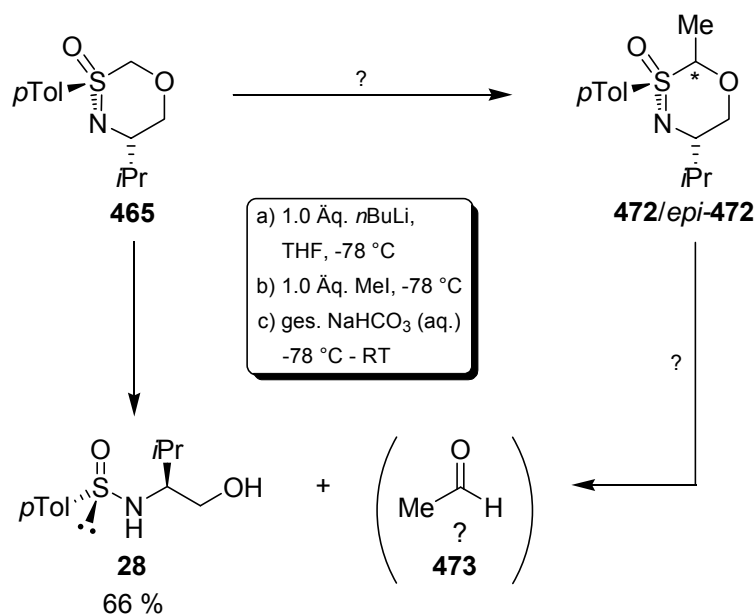
Daher wollte man als nächstes die asymmetrische Induktion des Oxathiazinoxids **465** auf verschiedene Reaktionspartner untersuchen.

Im ersten Experiment hierzu wurde das Oxathiazinioxid **465** nach der Deprotonierung mit *n*-Butyllithium mit Methanol- d_4 deuteriert, wobei man eine erstaunlich hohe Diastereoselektivität des elektrophilen Angriffs des Deuterons feststellte (Rohprodukt- ^2H -NMR: $dr(\mathbf{471}/\text{epi-}\mathbf{471}) \geq 11:1$). Nach der Aufreinigung durch Kristallisation wurden die deuterierten Oxathiazinoxide **471/epi-471** in einem Diastereomerenverhältnis von $dr(\mathbf{471}/\text{epi-}\mathbf{471}) \geq 12:1$ und in einer Ausbeute von (59 %) erhalten (Schema 8.14).



Schema 8.14: Deuterierung des Oxathiazinoxids **465**.

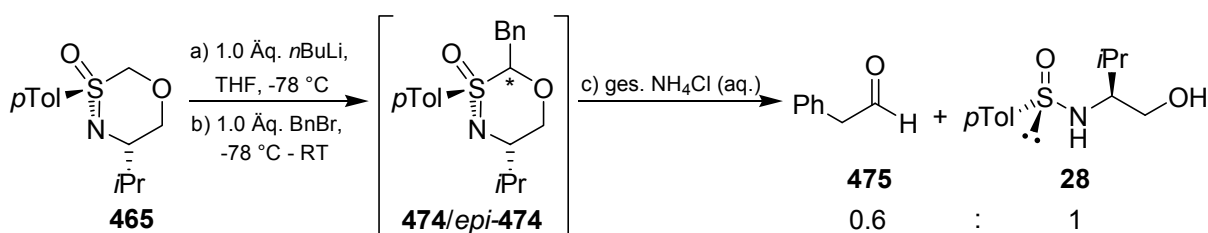
Nach einer analogen Abfangreaktion mit Methyljodid konnten hingegen die methylierten Oxathiazinoxide **472/epi-472** selbst bei einem Abbruch der Reaktion bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ durch Zugabe von ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung nicht nachgewiesen werden (Schema 8.15).



Schema 8.15: Versuch der Methylierung des Oxathiazinoxids **465**.

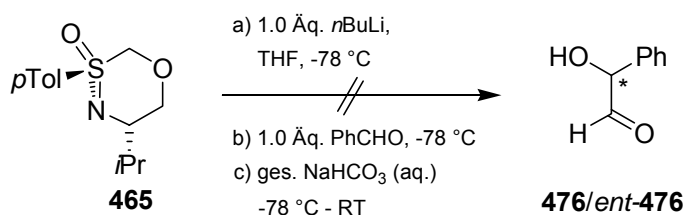
Man erhielt unter diesen Reaktionsbedingungen stattdessen unter vollständigem Umsatz des Eduktes **465** das Hydrolyseprodukt **28** des Oxathiazinoxids **465** bzw. der Reaktionsprodukte **472/epi-472** in einer Rohausbeute von ca. 66 %. Weitere Reaktionsprodukte konnten nicht nachgewiesen werden.

Da man bei dem Methylierungsexperiment als weiteres Reaktionsprodukt Acetaldehyd **473** erwartete, den man aufgrund seiner Flüchtigkeit nicht isolierte, führte man ein Alkylierungsexperiment mit Benzylbromid als Elektrophil durch und konnte nach der Hydrolyse der Primäraddukte **474/epi-474** durch NMR-spektroskopische Untersuchung des Rohproduktes neben dem Sulfonamid **28** Phenylacetaldehyd **475** als Hydrolyseprodukt nachweisen (Schema 8.16).



Schema 8.16: Benzylierung des Oxathiazinoxids **465**, Hydrolyse der Addukte zu Phenylacetaldehyd **475**.

Als man jedoch versuchte unter analoger Reaktionsführung in einem Hydroxyalkylierungsexperiment mit Benzaldehyd die enantiomeren Hydroxyphenethylaldehyde **476/ent-476** zu synthetisieren (Schema 8.17) zeigte die NMR-spektroskopische Untersuchung des Rohproduktes, dass sich die Zielverbindungen **476/ent-476** nicht gebildet hatten.

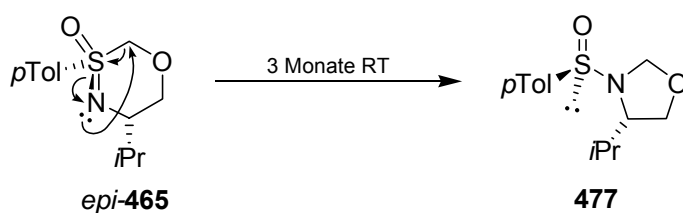


Schema 8.17: Versuch der Hydroxyalkylierung des Oxathiazinoxids **465** mit anschließender Hydrolyse zu den Hydroxyphenethylaldehyden **476/ent-476**.

Auch bei zahlreichen weiteren Hydroxyalkylierungsversuchen unter variierenden Reaktionsbedingungen (Variation der Reaktionszeiten; Transmetallierung der metallorganischen Spezies mit Chlorotris(isopropoxy)titan; Aufarbeitung mit ges. Ammoniumchlorid-Lösung (aq.), konz. Essigsäure, 3 M Zitronensäure; Abfangversuche der Oxyanionen mit Methyljodid) konnte in keinem Fall die Bildung eines

Hydroxyalkylierungsproduktes und/oder eines korrespondierenden Aldehyds/Ketons nachgewiesen werden. Somit konnten die stereoselektiven Hydroxyalkylierungen von Aldehyden/Ketonen leider nicht verwirklicht werden.

Die Oxathiazinoxide **465**, *ent*-**465** und *epi*-**465** erwiesen sich zudem als nicht über längere Zeit lagerbar. Die kristallinen Festkörper zerflossen binnen mehrerer Monate langsam zu farblosen Ölen. Im Fall des Oxathiazinoxids *epi*-**465** war dieser Prozess nach drei Monaten Lagerung im verschlossenen Kolben abgeschlossen. Das Öl bestand neben Spuren des Sulfinamids *epi*-**28** aus zwei Verbindungen, deren Verhältnis ^1H -NMR-spektroskopisch zu 2:1 bestimmt wurde. Als Hauptkomponente konnte das Oxazolidin **477** identifiziert werden (Schema 8.18).



Schema 8.18: Umlagerung des Oxathiazinoxids *epi*-**465** zum Oxazolidin **477**.

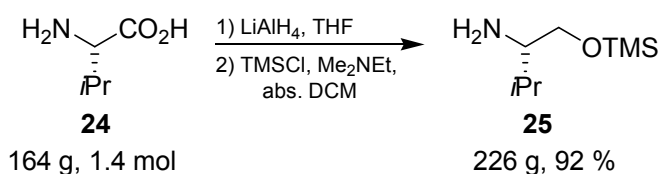
Die Bildung des Oxazolidins **477** lässt sich über eine Umlagerung erklären, bei der das freie Elektronenpaar des Sulfoximinstickstoffs nukleophil am Kohlenstoff des *S,O*-Acetals angreift und damit die Bindung zur Sulfonylimidoyleinheit heterolytisch spaltet.^[248] Eine weitere Auftrennung der Mischung sowie die Identifizierung der Nebenkomponekte gelang wegen der Instabilität der Verbindungen nicht.

Diese Ergebnisse zeigten, dass es sich bei den Oxathiazinoxiden **465**, *ent*-**465** und *epi*-**465** um wenig stabile Substanzen handelt. Deren Alkylierungs- und Hydroxyalkylierungsprodukte weisen offensichtlich eine hohe Hydrolyseempfindlichkeit auf und sind wahrscheinlich mindestens genauso empfindlich gegenüber Umlagerungsreaktionen wie die Oxathiazinoxide selbst. Daher erschienen weitere Experimente zur Synthese der Oxathiazinoxid-enthaltenen Azabicyclen **463** (siehe Schema 8.4) als nicht sinnvoll.

9 Zusammenfassung und Ausblick

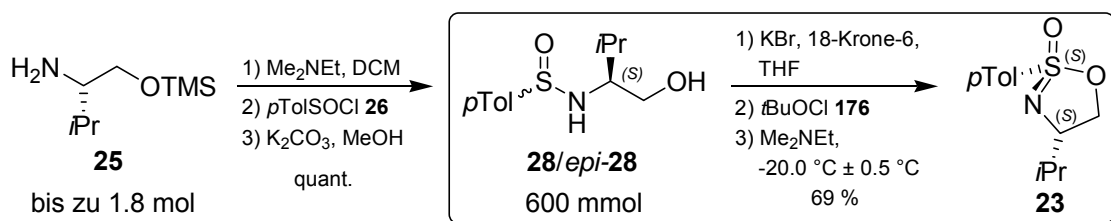
Ziel dieser Arbeit war, das Verfahren zur asymmetrischen Synthese hochsubstituierter Aza(oligo)cyclen von *M. Reggelin* in Bezug auf die Darstellung nichtpeptidischer Peptidmimetika strukturell und methodisch weiterzuentwickeln. Dafür wurden Ausgangsverbindungen in größeren Mengen benötigt. Um den Zeitaufwand für die Synthesen dieser Verbindungen zu minimieren, wurden die Ansätze bis an die Grenze des Labormaßstabes vergrößert. Dabei wurden folgende methodische Verbesserungen erreicht:

1. Im bisher größten Ansatz konnten durch die Reduktion des LAH-Überschusses von 3.3 Mol-Äq. auf 1.8 Mol-Äq. und den Wechsel des Lösungsmittelstabilisators bei Einführung der TMS-Schutzgruppe 1.4 mol L-Valin **24** (bisherige Ansatzgröße: 400 mmol) in sehr guter Ausbeute (92 %) zu (*S*)-OTMS-Valinol **25** umgesetzt werden (Schema 9.1).



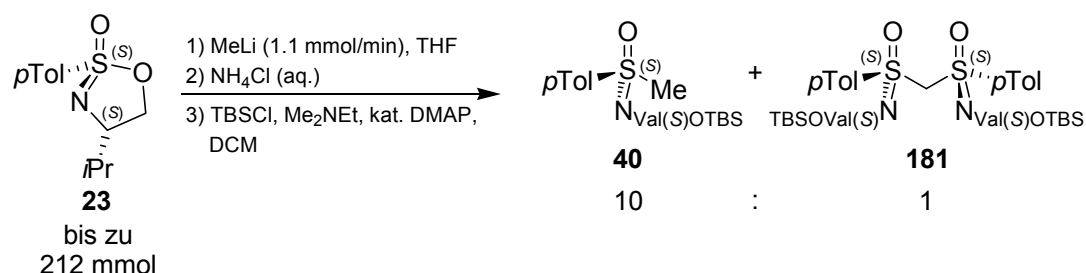
Schema 9.1: Größte bisher durchgeführte Synthese von (*S*)-OTMS-Valinol **25**.

2. Die Verbesserung der Temperaturkonstanz auf $-20.0\text{ }^\circ\text{C} \pm 0.5\text{ }^\circ\text{C}$ bei großen Ansätzen (600 mmol) zur Cyclisierung der Sulfinamide **28/epi-28** zum Sulfonylimidat **23** machte eine deutlich schnellere Zugabe der Base *N,N*-Dimethylethylamin möglich (Schema 9.2).



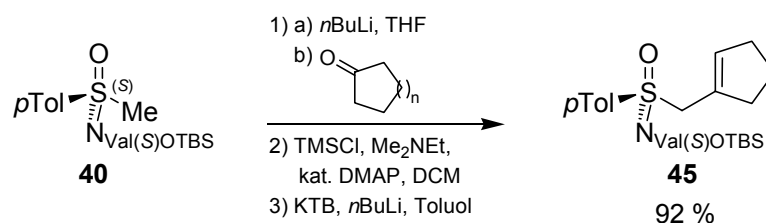
Schema 9.2: Darstellung des cyclischen Sulfonylimidats **23**.

3. Bei der Öffnung des cyclischen Sulfonimidats **23** zum Methylsulfoximin **40** wurde durch Verringerung der Zutropfgeschwindigkeit der Methyllithium-Lösung auf 1.1 mmol/min, unter Gewährleistung der optimalen Durchmischung der Reaktionslösung, das bei kleinen Ansätzen optimal erreichbare Verhältnis des Methylsulfoximins **40** zum Methylen-bis-Sulfoximin **181** von 10:1 auch bei einer Ansatzgröße von bis zu 212 mmol Sulfonimidat **23** wieder erreicht (Schema 9.3).



Schema 9.3: Öffnung des cyclischen Sulfonimidats **23** zum Methylsulfoximin **40**.

4. In der Synthesesequenz vom Methylsulfoximin **40** zum Cyclopentenylmethylsulfoximin **45** bewirkte die Zugabe einer katalytischen Menge DMAP während der Einführung der TMS-Gruppe eine Ausbeutesteigerung von 80 % auf 92 % (Schema 9.4).



Schema 9.4: Synthesesequenz vom Methylsulfoximin **40** zum Cyclopentenylmethylsulfoximin **45**.

Im Rahmen der in dieser Arbeit durchzuführenden Syntheseprojekte wurden folgende Ziele erreicht und folgende Erkenntnisse gewonnen:

1. Im Rahmen des Projektes zur Darstellung von Azabicyclo[3.3.0]octan-NK₁-Antagonisten wurden Azabicyclooctane mit vier pharmakologisch interessanten Gruppen in verschiedenen Substitutionsmustern versehen, wobei die Synthese der vier dreifach funktionalisierten potentiellen NK₁-Antagonisten **267**, **268**, **269** und **270** gelang (Abbildung 9.1).

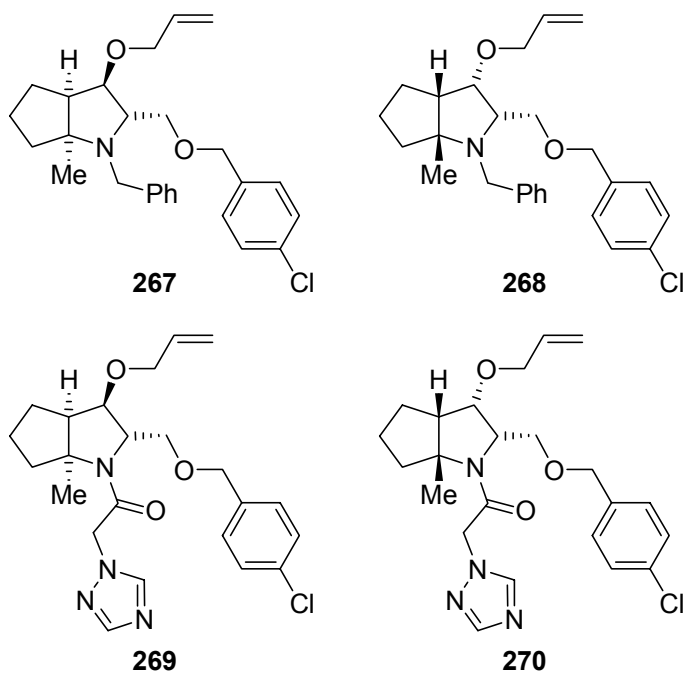


Abbildung 9.1: Dargestellte potentielle NK₁-Antagonisten **267**, **268**, **269** und **270**.

Durch die erfolgreiche Dekoration der Azabicyclen konnte die allgemeine Anwendbarkeit der Methode zur Darstellung hochfunktionalisierter Aza(oligo)cyclen nach *M. Reggelin* für die Herstellung potentieller Wirkstoffe demonstriert werden. Jedoch fiel auf, dass viele Reaktionen in der Synthesesequenz zu den Azabicyclen, bei denen die funktionalisierte Hydroxygruppe und der Rest des ehemaligen Aldehyds *trans*-ständig zueinander waren (z.B. **267** und **269**) höhere Ausbeuten lieferten als die Reaktionen in der Sequenz zu den *cis*-ständigen Diastereomeren (z.B. **268** und **270**). Diese geringeren Ausbeuten zu den *cis*-ständigen Diastereomeren sind nachteilig für die Synthese klassischer NK₁-Antagonisten, welche die größte antagonistische Aktivität besitzen, wenn deren Reste in analogen Positionen zueinander *cis*-ständig sind (siehe Abbildung 5.2, S. 72; Abbildung 5.3, S. 73).

Eine diesbezüglich strukturell interessante Entwicklung ist der von *Merck Sharp & Dohme* 2006 vorgestellte Cyclopentan-basierte NK₁-Antagonist **478** (Abbildung 9.2), da dieser trotz seiner *trans*-ständigen Reste in analogen Positionen eine sehr gute Affinität (IC₅₀(hNK₁) = 0.16 nM) aufweist.^[249,250]

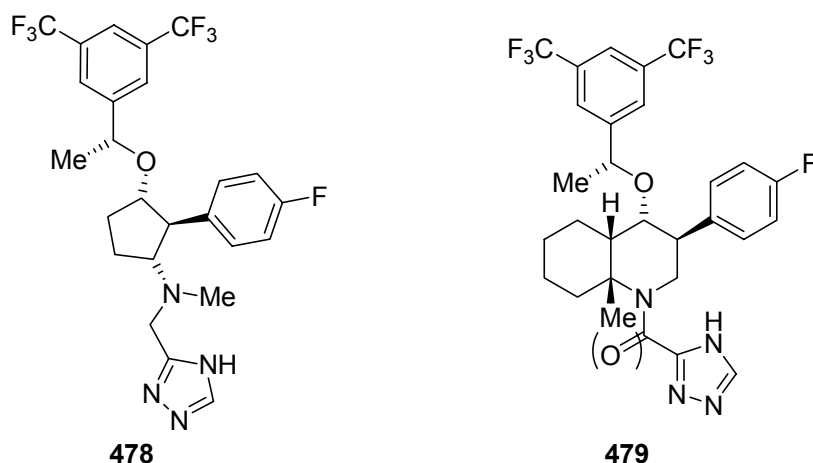


Abbildung 9.2: Cyclopentan-basierter NK₁-Antagonist **478** von *Merck Sharp & Dohme* und das potentielle topologische Mimetikum **479** (Carbonylgruppe optional).

Daher könnte das Cyclopentan **478** als Startstruktur für die Entwicklung eines bicyclischen topologischen Azabicyclo[4.4.0]decan-Mimetikums vom Typ **479** dienen, welches aufgrund der *trans*-ständigen Reste in guter Ausbeute darstellbar sein sollte.

- Im Rahmen der Studien zur Synthese “Westseiten“-funktionalisierter Azabicyclo[3.3.0]octane musste man feststellen, dass der strukturellen Breite funktionalisierter Cyclopentenylmethylsulfoximine durch sterische Hinderung und elektronische Wechselwirkungen enge Grenzen gesetzt sind. Daher scheiterten zahlreiche Synthesesequenzen aufgrund von Retro- und Zersetzungsreaktionen (siehe hierzu Kapitel 6.2). Erst mit der Darstellung der Azacyclopentenylmethylsulfoximine **285a** und **342** gelang im Rahmen dieser Arbeit die Synthese funktionalisierter Cyclopentenylmethylsulfoximine (Abbildung 9.3).

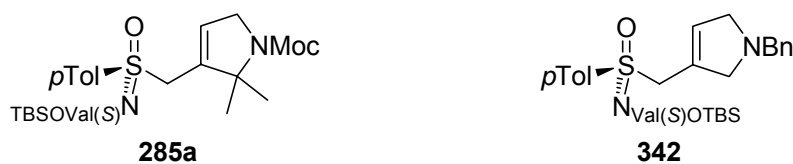


Abbildung 9.3: Dargestellte Azacyclopentenylmethylsulfoximine **285a** und **342**.

Die Synthese des Azacyclopentenylmethylsulfoximins **342** eröffnete erstmalig einen Zugang zu “Westseiten“-funktionalisierten Azabicyclo[3.3.0]octanen. So konnten in γ -Hydroxyalkylierungs-Cyclisierungs-Sequenzen (siehe hierzu Kapitel 6.3) die Diazabicyclo[3.3.0]octane **346** und **347** dargestellt werden (Abbildung 9.4).

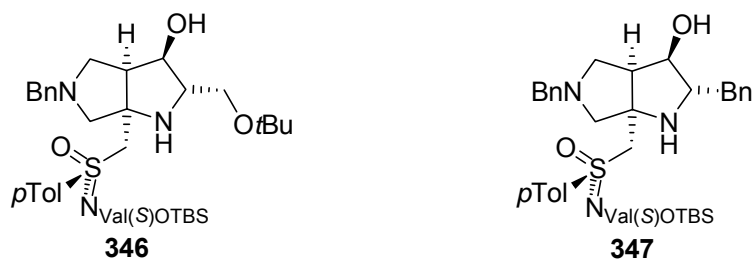


Abbildung 9.4: Dargestellte Diazabicyclo[3.3.0]octane **346** und **347**.

3. Im Rahmen dieser Arbeit konnten erstmals an der α -Methylgruppe zum Schwefel halogenierte Derivate der Methylsulfoximine **40**, *epi-40* und *ent-40* (Abbildung 9.5) dargestellt werden.

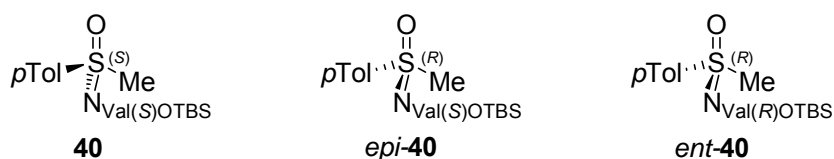
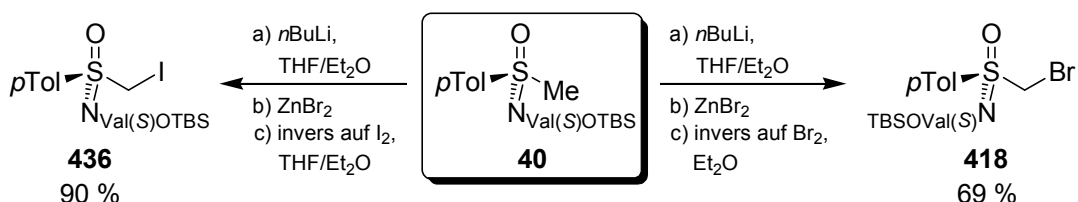


Abbildung 9.5: Methylsulfoximine **40**, *epi-40* und *ent-40*.

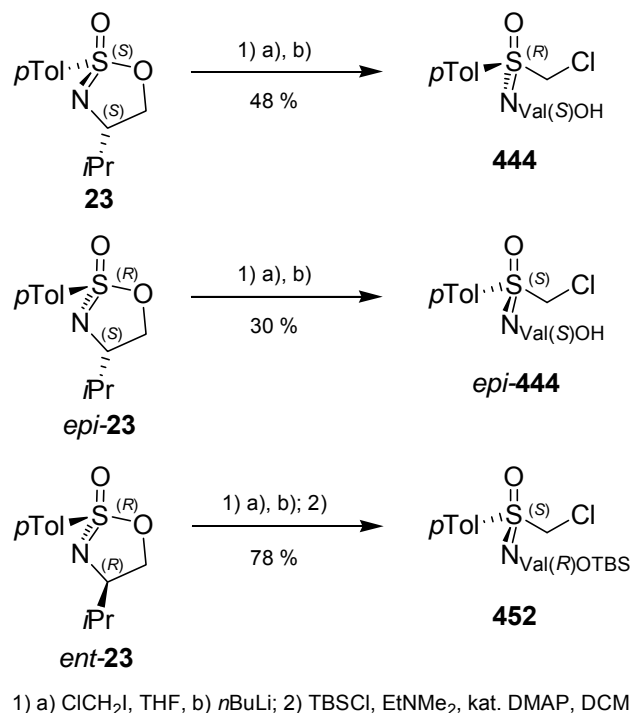
Die Synthese des Iodmethylsulfoximins **436** und des Brommethylsulfoximins **418** erfolgte über Deprotonierung des Edukts **40**, Transmetallierung mit wasserfreiem Zinkbromid und Abfangreaktionen der Organozinkspezies mit dem jeweiligen Halogen (Schema 9.5).



Schema 9.5: Synthese der Halogenmethylsulfoximine **436** und **418**.

Die Chlormethylsulfoximine **444**, *epi-444* bzw. **452** wurden hingegen ausgehend von den cyclischen Sulfonimidaten **23**, *epi-23* bzw. *ent-23* über stereoselektive Ringöffnungsreaktionen mit dem Carbenoid Chlormethylolithium dargestellt, welches man *in situ* durch Halogen-Metall-Austausch aus Chloriodmethan/*n*-Butyllithium erzeugte (Schema 9.6). Trotz guter Umsätze der Edukte konnten die Chlormethylsulfoximine mit freier Hydroxyfunktion in der Seitenkette **444** und *epi-444* nach flash-chromatographischer Aufreinigung nur in mäßigen Ausbeuten erhalten werden.

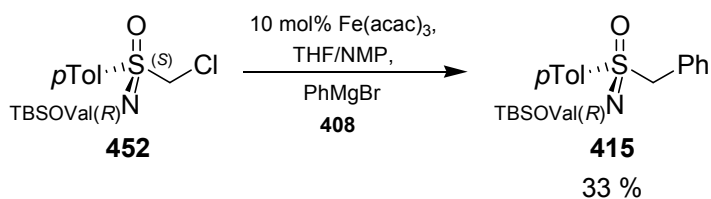
Diese konnten auf eine partielle Zersetzung der Produkte während der flashchromatographischen Aufreinigung zurückgeführt werden, weshalb sich die Einführung einer OTBS-Schutzgruppe von Vorteil erwies. Durch diese Vorgehensweise konnte das Chlormethylsulfoximin **452** in sehr guter Ausbeute (78 %) über zwei Stufen hergestellt und isoliert werden.



Schema 9.6: Synthese der Chlormethylsulfoximine **444**, **epi-444**, und **452**.

Mit den OTBS-geschützten Halogenmethylsulfoximin **436**, **418** und **452** wurden somit wertvolle, gegenüber korrespondierenden deprotonierten Methylsulfoximin umgepolte Synthesebausteine mit unterschiedlicher Abgangsgruppenqualität in guten bis sehr guten Ausbeuten dargestellt, die mit einer Vielzahl von Nukleophilen zur Reaktion gebracht werden können.

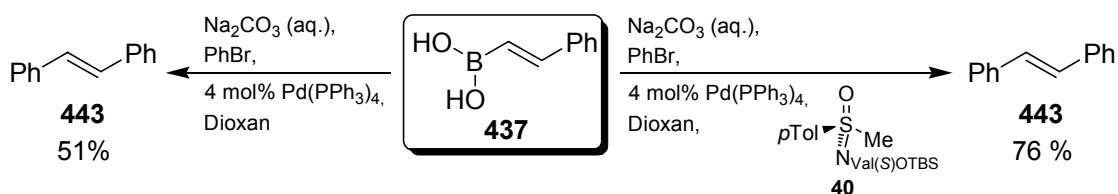
- Im Rahmen des Projekts zur Etablierung von Kreuzkupplungen an elektronenreichen Sulfoximin (siehe Kapitel 7) gelang als einzige in synthetisch wertvollem Ausmaß (33 %) wie gewünscht ablaufende Kreuzkupplung die Eisen-katalysierte Arylierung des Chlormethylsulfoximins **452** mit Phenylmagnesiumbromid **408** zum Benzylsulfoximin **415** (Schema 9.7).



Schema 9.7: Arylierung des Chlormethylsulfoximins **452** mit Phenylmagnesiumbromid **408** zum Benzylsulfoximin **415**.

Bei allen Palladium-katalysierten Kreuzkupplungsversuchen und auch bei Versuchen zu Eisen-katalysierten Vinylierungen dominierten Dehalogenierungen/Decarboxylierungen und/oder die Zersetzung des jeweiligen Edukts zu den korrespondierenden Sulfinamiden das Reaktionsgeschehen und verhinderten somit die gewünschten Kreuzkupplungen.

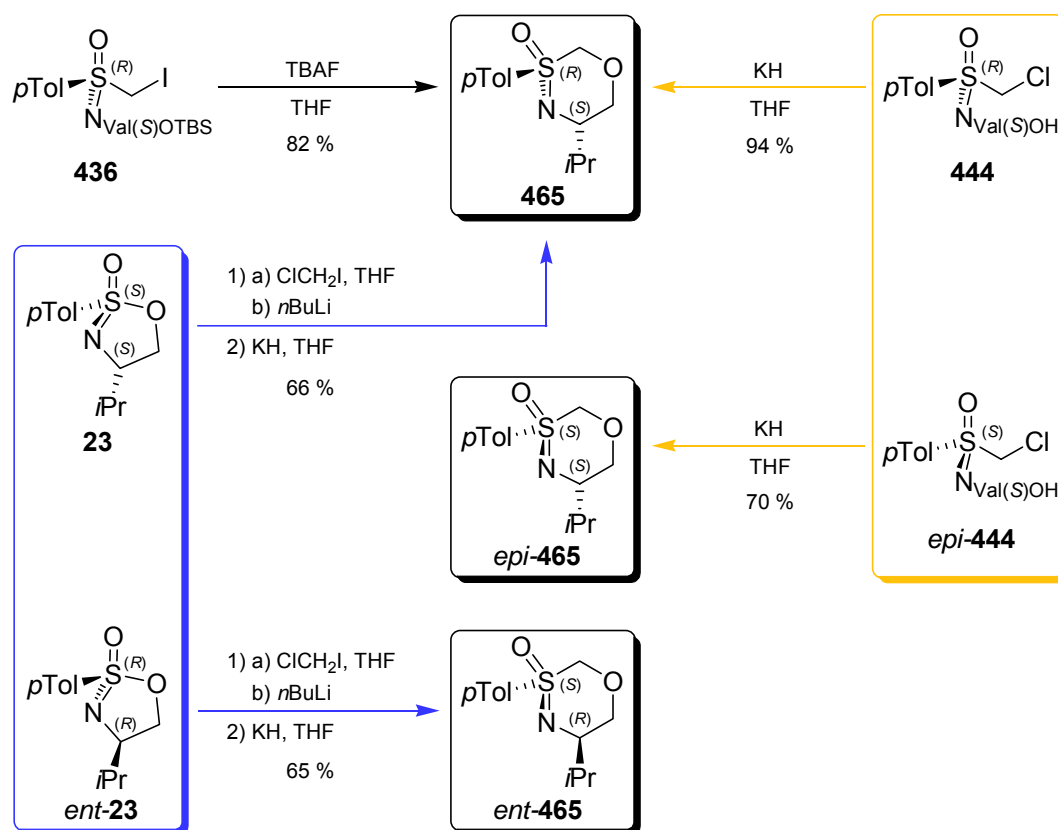
Eine allgemeine Vergiftung der katalytisch-aktiven Palladiumspezies durch die Sulfonimidoyleinheit konnte durch die Durchführung einer *Suzuki*-Kreuzkupplung von *trans*-2-Phenylvinylboronsäure **437** mit Brombenzol in An- und Abwesenheit des Methylsulfoximins **40** ausgeschlossen werden (Schema 9.8), da man feststellte, dass die Ausbeute an *trans*-Stilben **443** in Anwesenheit des Methylsulfoximins **40** mit 76 % sogar deutlich höher ausfiel als in dessen Abwesenheit (51 %).



Schema 9.8: *Suzuki*-Kreuzkupplung von *trans*-2-Phenylvinylboronsäure **437** mit Brombenzol in An- und Abwesenheit des Methylsulfoximins **40**.

Somit schien die Anwesenheit des Sulfoximins den Katalysator sogar zu aktivieren, weshalb sich das Methylsulfoximin **40** als wertvoller Ligand in Palladium-katalysierten *Suzuki*-Kreuzkupplungsreaktionen erweisen könnte.

- Im Rahmen des Projekts zur Entwicklung leichter abspaltbarer cyclischer Auxiliare (siehe Kapitel 8) wurden mit den Synthesen der Oxathiazinoxide **465**, *epi*-**465** und *ent*-**465** (Schema 9.9, schwarze Kästen) hoch effiziente Zugänge zu bisher unbekannten Sulfoximin-haltigen *S,O*-Acetalen gefunden.



Schema 9.9: Synthesen der Oxathiazinoxide **465**, *epi*-**465** und *ent*-**465**.

Für die Synthese des Oxathiazinoxids **465** setzte man anfänglich das Iodmethylsulfoximin **436** ein, welches man durch Abspaltung der OTBS-Schutzgruppe mit TBAF in guter Ausbeute von 82 % in das *S,O*-Acetal **465** überführte (Schema 9.9, schwarzer Reaktionspfeil). Einen wesentlich ökonomischeren Zugang zu den Oxathiazinoxiden bezüglich der Reagenzkosten fand man jedoch mit der Cyclisierung der Chlormethylsulfoximine (Schema 9.9, oranger Kasten) nach der Deprotonierung mit Kaliumhydrid. Mit dieser Methode konnten die Oxathiazinoxide **465** und *epi*-**465** ausgehend von den Chlormethylsulfoximin **444** und *epi*-**444** in Ausbeuten von 94 % bzw. 70 % dargestellt werden (Schema 9.9, orange Reaktionspfeile).

Da die Chlormethylsulfoximine **444** und *epi*-**444** aufgrund der partiellen Zersetzung während der flashchromatographischen Aufreinigung nur in mäßigen Ausbeuten erhalten werden konnten (siehe Schema 9.6), verzichtete man bei weiteren Synthesen auf die Isolierung dieser Intermediate und synthetisierte die Oxathiazinoxide **465** und *ent*-**465** in zweistufigen Sequenzen ausgehend von den Sulfonimidaten **23** und *ent*-**23** in guten Gesamtausbeuten von 66 % bzw. 65 % (Schema 9.9, blauer Kasten, blaue Reaktionspfeile).

10 Experimenteller Teil

10.1 Allgemeine Arbeitsbedingungen

Inerte Arbeitsbedingungen:

Versuche unter Verwendung von feuchtigkeitsempfindlichen Substanzen wurden in ausgeheizten Schlenk-Apparaturen unter Schutzgas durchgeführt. Hierzu wurden die mit einer Drehschieberölpumpe evakuierten Apparaturen dreimal mit einem Bunsenbrenner von anhaftendem Wasser befreit und nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur jeweils mit Schutzgas belüftet. Die Zugabe von Substanzen erfolgte mit der Spritzen/Septen-Technik oder im Argongegenstrom.

Schutzgas:

Als Schutzgas kam Argon der Qualität 4.8 zum Einsatz.

Wasserfreie Lösungsmittel:

Diethylether, Toluol, Benzol, Dioxan und THF wurden von Natrium/Benzophenon, DCM von CaH_2 , Aceton von Drierite, Tetrachlorkohlenstoff von Phosphorpentoxid und Methanol von Magnesium abdestilliert. NMP wurde nach der Entfernung von Wasserresten durch Codestillation mit Benzol im Membranpumpenvakuum fraktioniert destilliert. DMF wurde über ausgeheiztem Molsieb unter Argon getrocknet. Zum Entgasen der Lösungsmittel wurde entweder mit Hilfe einer Kanüle 30 Minuten Argon durch das Lösungsmittel geleitet oder die „freeze-pump-thaw“-Technik angewandt: Die Lösungsmittel wurden dabei in einem Schlenkkolben in flüssigem Stickstoff eingefroren, der Gasraum im Drehschiebervakuum evakuiert und der Kolben verschlossen. Man ließ die Lösungsmittel langsam auftauen und wiederholte diesen Vorgang noch dreimal.

Tieftemperatur:

Zur Erzeugung von tiefen Temperaturen wurde ein Ethanolbad verwendet und entweder mit Trockeneis gekühlt ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) oder mit einem Flex-Eintauchkühler der Firma FTS-Systems thermostatisiert.

Reaktionen die Zugaben tiefgekühlter Reagenzien zu tiefgekühlten Substraten erforderten wurden in Inversapparaturen durchgeführt. Bei einer Inversapparatur handelt es sich um ein Zweikammersystem (siehe nebenstehende Abbildung), in dem bei tiefen Temperaturen Reagenzien in der linken Kammer erzeugt bzw. vorgelegt werden können. Anschließend kann das jeweilige Reagenz durch Erhöhung des Schutzgasdruckes in der linken Kammer ohne Erwärmung über ein Glasrohr in die rechte Kammer zum Substrat gegeben werden. Alle Angaben über die Lage der Kammern (links/rechts) beziehen sich auf die nebenstehende Abbildung.

**Edukte und Reagenzien:**

Die verwendeten Edukte und Reagenzien wurden bei verschiedenen Anbietern (Acros Organics, Sigma-Aldrich, Fluka, Merck, ABCR, Grüssing) gekauft und entweder direkt eingesetzt oder vor der Benutzung nach Standardvorschriften gereinigt bzw. getrocknet.^[251] Kalium- und Natriumhydrid wurden vor Gebrauch durch dreimaliges Waschen mit Diethylether oder PE unter Argon vom Mineralöl befreit und anschließend im Drehschieberölpumpenvakuum getrocknet. Die so erhaltene Masse an Hydrid wurde über Differenzwägung des Kolbens bestimmt. *n*-Butyllithium wurde als etwa 2.5 M Lösung in *n*-Hexan verwendet.

Gehaltsbestimmung der Stammlösung metallorganischer Reagenzien:

In einen 10 ml Schlenkkolben wog man ungefähr 1 mmol (156.27 mg) Menthol exakt ein, fügte eine Mikrospatelspitze 1,10-Phenanthrolin hinzu, löste in 3 ml abs. Diethylether (oder Toluol) und kühlte die klare Lösung auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ ab. Aus einer tarierten Spritze titrierte man mit

der Lösung des metallorganischen Reagenzes bis zum Farbumschlag nach rot und ermittelte durch Differenzwägung die benötigte Menge der metallorganischen Verbindung.

Aus dem Quotienten der eingewogenen Menthol-Menge in Millimol [mmol] und der Masse der benötigten Lösung in Gramm [g] ergab sich der Gehalt T der Lösung in [mmol/g].^[252]

$$T(\text{metallorg. Verb.})[\text{mmol/g}] = \frac{n(\text{Menthol})[\text{mmol}]}{m(\text{metallorg. Lösung})[\text{g}]}$$

Dünnschichtchromatographie (DC):

Qualitative Dünnschichtchromatographie erfolgte auf Kieselgelfertigplatten SilG/UV₂₅₄ mit einer Schichtdicke von 0.25 mm bzw. 0.2 mm (Machery Nagel & Co., Düren). Die Chromatogramme wurden mit Kammersättigung erstellt und dann zunächst unter einer UV-Lampe (254 nm) untersucht. Anschließend wurde mit 1 %iger Kaliumpermanganat-Lösung oder mit 0.5 %iger butanolischer Ninhydrin-Lösung (Acros-Organics) unter anschließendem Erhitzen mit einem Heißluftfön (Bosch PHG 530-2) entwickelt. Zur Fixierung der Chromatogramme wurde überschüssiges Kaliumpermanganat in einem Wasserbad herausgelöst.

Flashchromatographie:

Für die Flashchromatographie kamen Apparaturen der Firma Glasgerätebau Ochs GmbH zum Einsatz. Als stationäre Phase wurde Kieselgel 60 (15 - 40 µm) (Merck) verwendet. Die Trennungen wurden bei einem Druck von 2.5 bis 3.0 bar durchgeführt. Vor Beginn der Chromatographie wurde das Kieselgel durch Spülen mit Methanol, EtOAc und Petrolether konditioniert.

Schmelzpunkte (Schmp.):

Die Schmelzpunkte wurden mit einer Schmelzpunktbestimmungs-Apparatur SG 2000 (HWS-Laboratoriumstechnik) bestimmt und sind unkorrigiert.

Siedepunkte (Sdp.):

Alle Siedepunkte sind unkorrigiert. Die angegebenen Destillationsvakua können nur als Näherungen angesehen werden.

Drehwerte:

Die Drehwerte wurden mit einem Perkin Elmer Polarimeter 241 mit Haake D8 Thermostat aufgenommen. Die Messungen erfolgten in 1 dm Küvetten.

Kernresonanz-Spektroskopie (NMR):

NMR-Spektren wurden mit den Spektrometern AC 300, ARX 300 und DRX 500 der Firma Bruker aufgenommen. Die Auswertung der 1D-NMR-Spektren erfolgte mit Hilfe der Software WinNuts-NMR (Acorn NMR), die 2D-NMR-Spektren wurden unter Zuhilfenahme der Software Topspin, Version 1.3 (Bruker) ausgewertet.

Die jeweilige Messfrequenz, das verwendete Lösungsmittel und die Messtemperatur sind den spektroskopischen Daten in Klammern vorangestellt. Die chemischen Verschiebungen sind in ppm angegeben und beziehen sich bei den ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren auf Tetramethylsilan (TMS) als internen Standard. Wenn kein TMS zugesetzt war, wurden die NMR-Spektren das Signal des eingesetzten Lösungsmittels kalibriert:

CDCl_3 ($\delta_{\text{CHCl}_3} = 7.26$ ppm, $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77.16$ ppm),

$\text{CDCl}_2\text{CDCl}_2$ ($\delta_{\text{CHCl}_2\text{CDCl}_2} = 5.91$ ppm, $\delta_{\text{CDCl}_2\text{CDCl}_2} = 74.20$ ppm),

D_2O ($\delta_{\text{HOD}} = 4.79$ ppm)

Die Feinstrukturen der Protonen-Signale sind mit folgenden Abkürzungen gekennzeichnet: s für Singulett, d für Dublett, t für Triplett, q für Quartett, p für Pentett, o für Oktett, m für Multiplett, dd für Doppeldublett, br für breit usw. Pseudomultiplizitäten wurden in Anführungszeichen gesetzt. Die Lage der ^{13}C -Signale wurde den breitbandentkoppelten Spektren entnommen und deren Zuordnung mit Hilfe der 2D-Spektren (COSY, HSQC, HMBC) durchgeführt. Um die Zuordnung der NMR-Signale für den Leser zu erleichtern weicht die Nummerierung in den Graphiken und NMR-Listen von der IUPAC-Nummerierung ab.

Massenspektrometrie (MS):

ESI-MS-Spektren wurden mit einem Bruker-Franzen Esquire LC Massenspektrometer, EI MS-Spektren mit einem doppelt fokussierenden Massenspektrometer MAT 95 und hochaufgelöste MS-Spektren mit einem Finnigan GCQ GC-MS-System aufgenommen.

Elementaranalysen (EA):

Elementaranalysen wurden mit Hilfe eines C,H,N,S-Analyseapparates Perkin Elmer 240B (bis 11.2002) sowie eines Apparates Vario EL III Elementar (ab 12.2002) durchgeführt.

Infrarot-Spektroskopie (IR):

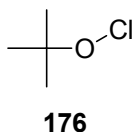
IR-Spektren wurden mit einem Spektrometer vom Typ Paragon 1000 PC (Perkin Elmer) aufgenommen. Die Proben wurden als KBr-Pressling oder als Film zwischen zwei Natriumchlorid-Platten präpariert. Die Intensitäten der Banden wurden folgendermaßen gekennzeichnet: s = stark, m = mittel, w = schwach.

Laborjournalnummern:

Die Laborjournalnummern {JK-####} wurden den entsprechenden Versuchsbeschreibungen zugeordnet. Bei Reaktionssequenzen und mehrfach durchgeführten Experimenten wurden aufeinander folgende Laborjournalnummern angegeben {JK-####, JK-####, JK-####}, wobei den unterstrichenen Experimenten die Versuchsvorschrift entnommen wurde.

10.2 Darstellung der Reagenzien

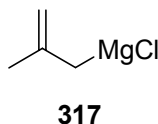
10.2.1 *tert*-Butylhypochlorit^[253] 176



Da *tert*-Butylhypochlorit **176** sehr empfindlich gegenüber Lichteinstrahlung und Erwärmen ist, wurden die folgenden Arbeiten in einem abgedunkelten Abzug durchgeführt. Aufgrund der heftigen Reaktion mit Gummi wurde jeglicher Kontakt mit diesem Material vermieden.^[254]

In einem 1 l Dreihalskolben mit KPG-Rührer, 100 ml Tropftrichter und Innenthermometer wurden 500 ml Natriumhypochlorit-Lösung (13 % aq., 1.050 mol, 1.35 Äq.) auf 6 °C abgekühlt. Beim Erreichen der vorgegebenen Temperatur wurde unter Lichtausschluss und intensivem Rühren bei fortlaufender Kühlung ein frisch bereitetes Gemisch aus 74 ml *tert*-Butanol (0.775 mol, 1.00 Äq.) und 49 ml Essigsäure (0.852 mol, 1.10 Äq.) zügig zugetropft, wobei die Innentemperatur auf ca. 13 °C anstieg. Nach beendeter Zugabe ließ man weitere drei Minuten rühren. Die Phasen wurden getrennt und die obere organische Phase unter Umschwenken mit 100 ml 10 %iger K₂CO₃-Lösung extrahiert. Die wässrige Phase wurde wieder abgetrennt und die organische nochmals unter Umschwenken mit 100 ml Wasser extrahiert. Die organische Phase wurde abgetrennt, einige Minuten mit wenig Calciumchlorid getrocknet und nach Abdekantieren vom Calciumchlorid in einer braunen Flasche gelagert. Man erhielt 70.11 g *tert*-Butylhypochlorit **176** (83 %) als gelbes Öl. {JK-180}

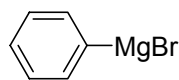
10.2.2 2-Methyl-2-propenylmagnesiumchlorid-Lösung^[255] in Diethylether **317**



In einem Dreihalskolben mit Septum, Rückflusskühler und Tropftrichter wurden unter Argon 4.032 g Magnesiumspäne (166 mmol, 2.0 Äq.) vorgelegt. Die Magnesiumspäne wurden zur Aktivierung über Nacht gerührt und dann im Argon-Gegenstrom mit 30 ml abs. Diethylether überschichtet. In den Tropftrichter überführte man eine Lösung von 7.410 g 2-Methylallylchlorid (81.8 mmol, 1.0 Äq.) in 60 ml Diethylether. Nach Ausschalten des

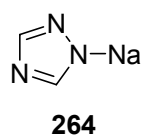
Rührmotors spritzte man zum Start der Reaktion 0.4 ml frisch destilliertes 1,2-Dibromethan direkt in das Magnesium und erhitze vorsichtig mit einem Heißluftföhn. Nach Einsetzen der Reaktion tropfte man 7 ml der 2-Methallylchlorid-Lösung hinzu und kühlte dann sofort auf -10 °C. Da die Reaktionsmischung nach ca. 30 Minuten schleimig wurde, fügte man weitere 15 ml Diethylether hinzu und ließ anschließend innerhalb von zwei Stunden die restliche Methallylchlorid-Lösung zutropfen. Nach weiteren 40 Minuten bei -10 °C wurde das nicht umgesetzte Magnesium, sowie das gebildete MgCl_2 über eine Schlenkfritte abgesaugt und zweimal mit 15 ml abs. Diethylether gewaschen. Die Gehaltsbestimmung der 95.85 g Grignard-Lösung ergab einen Gehalt von 0.67 mmol **317**/g(Lösung) und somit eine Ausbeute von 79 % 2-Methyl-2-propenylmagnesiumchlorid. {JK-CMV01}

10.2.3 Phenylmagnesiumbromid-Lösung in THF **408**

**408**

In einem 500 ml Dreihalskolben mit Rückflusskühler und Tropftrichter wurden 6.081 g Magnesiumspäne (250 mmol, 1.00 Äq.) unter Argon mit einem großen ellipsenförmigen Magnetstäbchen 90 Minuten gerührt. Anschließend überschichtete man mit 30 ml abs. THF und startete die Reaktion durch Zugabe von 1.95 g Brombenzol (frisch destilliert von CaH_2 , 12 mmol, 0.05 Äq.). Die restlichen 37.08 g des Halogenids (238 mmol, 0.95 Äq.) tropfte man als Lösung in 150 ml abs. THF nachfolgend langsam so zu, dass die Reaktion unter gelindem Sieden am Leben blieb. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde 45 Minuten zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Absetzen nicht umgesetzter Magnesiumreste überführte man die Grignard-Lösung mit einer Doppelkanüle in eine ausgeheizte, mit einem Septum verschlossene Standflasche und verdünnte mit 100 ml abs. THF. Der Gehalt der Lösung wurde vor dem Einsatz des Phenylmagnesiumbromids **408** in der jeweiligen Reaktion titrimetrisch bestimmt. {JK-291}

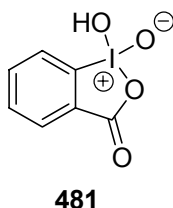
10.2.4 Natriumtriazolat^[256] **264**



Unter Argon legte man 120 ml wasserfreies Methanol vor und gab bei 0 °C 4.504 g Natrium (196 mmol, 0.97 Äq.) im Argon-Gegenstrom zu. Dann entfernte man das Kühlbad und erhitzte 10 Minuten zum Rückfluss. Nach dem Abkühlen der klaren Lösung auf Raumtemperatur gab man eine Lösung von 13.879 g (201 mmol, 1.0 Äq.) Triazol in 42 ml Methanol zu und rührte die Mischung zwei Tage. Das Methanol wurde im Vakuum vollständig entfernt. Man erhielt 18.302 g Natriumtriazolat **264** (quant.) als farbloses Pulver. {JK-103}

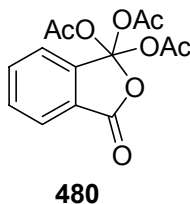
10.2.5 Dess-Martin-Periodinan (DMP) **480**

10.2.5.1 Oxidation von *o*-Iodbenzoesäure zu Iodoxybenzoesäure^[84] (IBX) **481**



In einem 2 l Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Rückflusskühler und Gasableitungsschlauch wurde eine Suspension von 85.2 g *o*-Iodbenzoesäure (340 mmol, 1.0 Äq.) in 730 ml 1.36 M Schwefelsäure hergestellt. Unter intensivem Rühren gab man 76.0 g Kaliumbromat (450 mmol, 1.3 Äq.) portionsweise über einen Trichter hinzu. Dann erwärmte man vier Stunden auf 65 °C bis kein Brom mehr entstand, wobei man das entstehende Brom alle halbe Stunde durch einen Stickstoffstrom austrieb, der über ein Gaseinleitungsrohr in die Reaktionsmischung eingeleitet wurde. Anschließend ließ man den Niederschlag über Nacht bei 4 °C absetzen, filtrierte ihn über eine Fritte ab und wusch ihn mit 1 l Eiswasser, zweimal mit 50 ml Ethanol und zweimal mit 50 ml Diethylether. Der Niederschlag wurde für die Folgereaktion in einen Kolben überführt und im Vakuum getrocknet. Man erhielt 86.51 g IBX **481** (91 %) als farbloses kristallines Pulver. {JK-005}

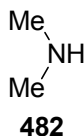
10.2.5.2 Acetylierung von IBX **481** zu DMP^[257] **480**



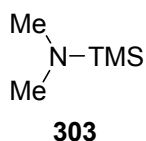
86.0 g IBX **481** (307 mmol, 1 Äq., siehe 10.2.5.1) wurden mit 348 ml Acetanhydrid (3.68 mol, 12 Äq.) und 292 mg *para*-Toluolsulfonsäure Monohydrat (1.54 mmol, 0.5 mol%) versetzt. Dann erhitzte man drei Stunden auf 60 °C und kühlte anschließend über Nacht im Kühlschrank auf 4 °C. Der Niederschlag wurde abgesaugt und dreimal mit 50 ml abs. Diethylether gewaschen. Man erhielt 114.92 g DMP **480** (88 %) als farblose Kristalle, welche man in einem ausgeheizten Kolben unter Argon bei -20 °C lagerte. {JK-005}

10.2.6 Synthese von *N,N*-Dimethyl-*N*-Trimethylsilylamin (TMSDMA) **303**

10.2.6.1 Wasserfreies *N,N*-Dimethylamin^[251] **482**



An einen 500 ml Zweihalskolben mit Tropftrichter und Schliffolive wurde über zwei Gaswaschflaschen, die mit KOH-Plätzchen befüllt waren, eine verschließbare, mit 3 g ausgeheiztem Molsieb befüllte Gasfalle angeschlossen (Es wurden Druckschläuche! verwendet). In dem Zweihalskolben legte man 150 g KOH Plätzchen vor und befüllte den Tropftrichter mit 250 ml Dimethylamin-Lösung (40 % aq.). Bei der Freisetzung des Dimethylamins baut sich ein Druck von ca. 3 bar auf, daher wurden sämtliche Schliffe mit verschraubten Gabelklemmen gesichert und ein Schutzschild vor die Apparatur gestellt. Nachdem man die Gasfalle mit flüssigem Stickstoff gekühlt hatte, setzte man durch langsames Zutropfen der Amin-Lösung auf die KOH-Plätzchen das gasförmige Dimethylamin frei und kondensierte es in die Falle über. Bei Bedarf wurden, nach Verschließen der Falle und dem Ablassen des Überdrucks, KOH und Amin-Lösung nachgefüllt und die Prozedur wiederholt, bis in der Falle genügend Amin für die folgende Einführung der TMS-Gruppe einkondensiert war. Das so aufgefangene Dimethylamin **482** lagerte man zur vollständigen Trocknung 12 Stunden über dem Molsieb bei -27 °C. {JK-195}

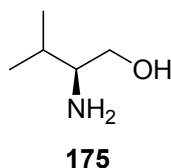
10.2.6.2 Silylierung von *N,N*-Dimethylamin 482 zu TMSDMA^[258] 303

Unter Argon legte man in einem 2 l Vierhalskolben mit KPG-Rührer, Schliffolive, Kühltrapftrichter und Innenthermometer 109 ml frisch destilliertes Chlortrimethylsilan (0.84 mol, 1.00 Äq.) in 1 l abs. Diethylether vor und kühlte die Lösung auf 0 °C. Aus der auf den Kopf gestellten Falle überführte man durch Gießen über einen Druckschlauch 81.900 g wasserfreies Dimethylamin **482** (1.82 mol, 2.17 Äq.) in den mit Ethanol/Trockeneis vorgekühlten Kühltrapftrichter. Dann tropfte man das Amin bei 4 - 6 °C in 40 Minuten zu der Chlortrimethylsilan-Lösung und rührte noch weitere 15 Minuten bei 0 °C und 42 Stunden bei Raumtemperatur. Das dabei entstehende Dimethylammoniumchlorid wurde über eine Schlenkfritte abgesaugt. Durch Destillation unter Argon wurde zuerst das Lösungsmittel entfernt. Anschließend destillierte man das TMSDMA **303** fraktionierend über eine 40 cm Vigreux-Kolonne. Man erhielt 47.750 g TMSDMA **303** (49 % (korrigiert um den Diethylether-Restgehalt von 8 mol%)) als farblose Flüssigkeit. {JK-195}

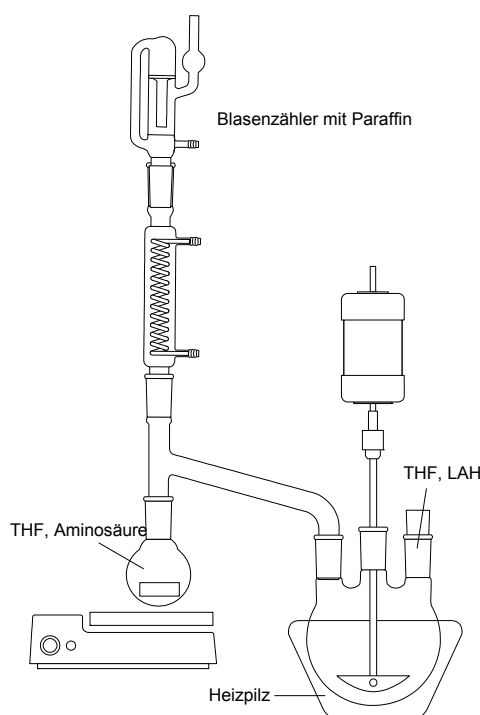
Sdp.: 68 – 86 °C

10.3 Darstellung der Ausgangsverbindungen

10.3.1 Synthese von (+)-(S)-Valinol 175 im großen Maßstab

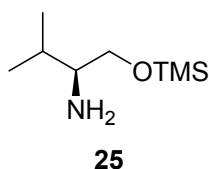


Die Synthese wurde in der abgebildeten Apparatur in Modifikation einer Literaturvorschrift^[23] durchgeführt. Anstelle des in der Abbildung vereinfacht dargestellten Dimrothkühlers wurden zwei übereinander gesetzte Intensivkühler verwendet. Die Apparatur wurde über Nacht evakuiert (KPG-Rührer und Blasenähler wurden hierfür gegen Stopfen getauscht) und anschließend mit Argon belüftet. In den 4 l Reaktionskolben gab man 1.8 l THF p.a. und fügte unter kräftigem Rühren portionsweise 100.68 g LAH (95 %, 2.5 mol, 1.8 Äq.) zu. In den 500 ml Vorlagekolben mit großem ellipsenförmigen Magnetstäbchen gab man 164.01 g (L)-Valin (1.4 mol, 1.0 Äq.) und füllte bis zum Überlauf mit THF p.a. auf. Nun erhitze man zum Rückfluss und schlämmte mit Hilfe des Magnetrührers die Aminosäure vorsichtig in den Reaktionskolben. Nachdem die Aminosäure fast vollständig übergeschwemmt war (ca. eine Stunde), kühlte man kurz ab, entfernte die Brücke, goss die noch im Vorlagekolben suspendierten Valinreste in den Reaktionskolben und erhitze nach Aufsetzen des Kühlers drei Stunden zum Rückfluss. Zur Aufarbeitung ersetzte man den Heizpilz durch ein Eisbad und tauschte den Stopfen auf dem Reaktionskolben gegen einen Tropftrichter und tropfte langsam ein Gemisch aus 100 ml THF und Wasser hinzu, wobei es zu starker Erwärmung sowie Gasentwicklung kam. Anschließend wurden ebenso vorsichtig 100 ml einer 15 %igen KOH-Lösung zugetropft, wobei nach kurzer Zeit die Reaktionslösung erstarrte. Man unterbrach die KOH-Zugabe und rührte die Mischung, bis das Gemisch wieder gut rührfähig war. Dann gab man die restliche KOH-Lösung zu. Nach beendeter Zugabe wurde der Tropftrichter entfernt und die Reaktionsmischung für ca. eine Stunde zum Rückfluss erhitzt, wobei die zu Beginn graue Suspension farblos wurde. Man entfernte die Heizquelle und filtrierte das Gemisch über



eine Fritte ab, wobei sechsmal mit 300 ml Diethylether nachgespült wurde. Nach der Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer, wurden 153.12 g rohes (*S*)-Valinol (**175**) (106 %) in Form eines hellgelben Öls erhalten. Das so erhaltene Rohprodukt wurde ohne Aufreinigung weiter umgesetzt. {JK-254}

10.3.2 Synthese von (+)-(*S*)-*O*-Trimethylsilylvalinol **25** im großen Maßstab

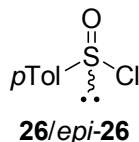


In Anlehnung an eine Literaturvorschrift^[64] löste man in einem Dreihalskolben mit Tropftrichter und Innenthermometer 153.12 g rohes (*S*)-Valinol **175** (1.4 mol, 1 Äq.) in 800 ml abs. DCM. Nach Zugabe von 303 ml Me₂NEt (1.4 mol, 2.8 Äq.) kühlte man auf -15 °C und tropfte unter gutem Rühren langsam eine Lösung von 274 ml Chlortrimethylsilan (2.1 mol, 1.5 Äq.) in 200 ml abs. DCM so zu, dass die Temperatur 0 °C nicht überstieg. Im Anschluss wurde auf Raumtemperatur erwärmt und drei Tage gerührt. Dann wurde das Reaktionsgemisch auf 700 ml Eiswasser gegossen und die wässrige Phase jeweils zweimal mit Diethylether und DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen trocknete man 1.5 Stunden über Natriumsulfat und destillierte anschließend das Lösungsmittel im Vakuum ab. Nach der fraktionierenden Destillation im Membranpumpenvakuum erhielt man 225.84 g (*S*)-OTMS-Valinol **25** (92 % über zwei Stufen, Lit.^[64]: 86 %) als farblose Flüssigkeit. In der vorangegangenen Vorschrift ist darauf zu achten, dass als Lösungsmittel Amylen-stabilisiertes abs. DCM verwendet wurde, da sich bei Verwendung von mit Methanol stabilisiertem abs. DCM die Ausbeute an silyliertem Produkt **25** auf 65 % verringert. {JK-257}

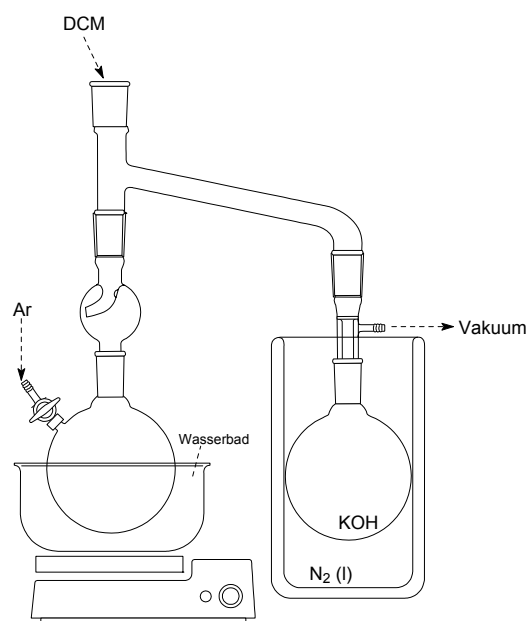
Die analytischen Daten entsprachen denen der Literatur.^[64]

10.3.3 Synthese der cyclischen Sulfonimide 23/epi-23

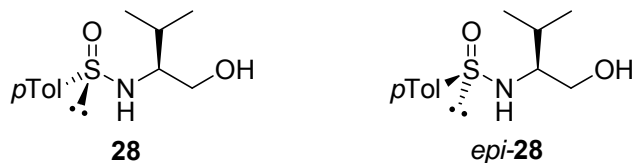
10.3.3.1 Synthese der *para*-Toluolsulfinsäurechloride^[57] 26/epi-26 im großen Maßstab



In einem 1 l Schlenkkolben mit großem ellipsenförmigen Magnetstäbchen und Glasstopfen wurden unter Argon 209 ml Thionylchlorid (2.88 mol, 1.45 Äq.) vorgelegt und auf -10 °C gekühlt. Dann gab man bei geringem Argongegenstrom portionsweise 367.6 g Natrium-*p*-toluolsulfonat (1.98 mol, 1.00 Äq.) hinzu und hielt das Gemisch zwischendurch durch Zugabe von zweimal 300 ml abs. DCM im Argongegenstrom rührfähig. Nach beendeter Zugabe wurde auf Raumtemperatur erwärmt und noch zwei Stunden gerührt. Zur Entfernung des überschüssigen Thionylchlorids setzte man unter Argon einen Spritzschutz mit Brücke, Absaugvorstoß und einem 1 l Kolben auf, der mit ca. 50 KOH-Plätzchen befüllt war (siehe nebenstehende Abbildung). Dieser 1 l Kolben wurde so tief wie möglich in ein mit flüssigem Stickstoff befülltes Dewargefäß eingetaucht. Dann legte man vorsichtig Ölpumpenvakuum an und destillierte das überschüssige Thionylchlorid und das DCM über. Das erhaltene Rohprodukt **26/epi-26** wurde noch dreimal in 150 ml abs. DCM gelöst und erneut im Vakuum eingedampft, bevor der Rückstand in 200 ml DCM aufgenommen und so für die folgende Reaktion eingesetzt wurde. {JK-266}



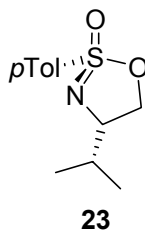
10.3.3.2 Synthese der *para*-Toluolsulfinamide^[60] **28**/*epi*-**28** im großen Maßstab



In einem 2 l Vierhalskolben mit KPG-Rührer, 500 ml Tropftrichter, Schliffolive mit Hahn und Innenthermometer wurden 315.28 g (*S*)-OTMS-Valinol **25** (1.80 mol, 1.0 Äq.) unter Feuchtigkeitsausschluss in 400 ml abs. DCM gelöst und bei Raumtemperatur mit 390 ml Me₂NEt (3.60 mol, 2.0 Äq.) versetzt. Das Gemisch wurde auf –70 °C abgekühlt und dann die zuvor bereitete Lösung der *para*-Toluolsulfinsäurechloride **26**/*epi*-**26** (1.98 mol, 1.1 Äq.) in DCM (siehe 10.3.3.1) so zugegeben, dass die Temperatur nicht über –55 °C stieg. Nach erfolgter Zugabe des Säurechlorids rührte man weitere 10 Minuten bei –70°C, erwärmte dann auf Raumtemperatur und rührte über Nacht (DC-Kontrolle: EtOAc/PE = 1:1). Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung unter intensivem Rühren auf 400 ml Eiswasser gegossen, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit 200 ml DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt löste man bei Raumtemperatur in 1.2 l wasserfreiem Methanol, gab 274.74 g wasserfreies K₂CO₃ (1.98 mol, 1.1 Äq.) zu und rührte über Nacht. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in einem 1:1-Gemisch aus Wasser und Diethylether gelöst. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase zweimal mit 600 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhielt 464.09 g einer 1:1-Mischung der epimeren Sulfinamide **28**/*epi*-**28** (ca. quant., Lit.^[64]: quant.) als öliges Rohprodukt, welches langsam teilweise auskristallisierte. Dieses konnte ohne weitere Reinigung in einer Diastereomeren-differenzierenden Cyclisierung zu den cyclischen Sulfonylimidaten **23**/*epi*-**23** umgesetzt werden (siehe Kapitel 10.3.3.3). Durch Umkristallisation von 287.45 g des Rohprodukts aus TBME in der Siedehitze und anschließende Auskristallisation bei 4 °C erhielt man 43.53 g reines (*R*_S,4*S*)-Sulfinamid *epi*-**28** (15 %) als farblose Kristalle. Das restliche Sulfinamid *epi*-**28** verblieb als Mischung mit dem Epimer **28** in der Mutterlauge. {JK-266}

Die analytischen Daten entsprachen denen der Literatur.^[60]

10.3.3.3 (S_S,4S)-4-Isopropyl-2-(*para*-tolyl)-4,5-dihydro-[1,2λ⁶,3]-oxathiazol-2-oxid^[23] **23**

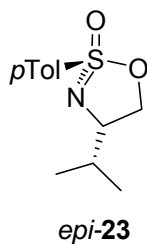


In einem 4 l Vierhalskolben mit KPG-Rührer, zwei Tropftrichtern (100 + 250 ml), y-Stück, Schliffolive mit Hahn und Innenthermometer wurden 144.65 g der rohen Sulfinamide **28/epi-28** (600 mmol, 1.0 Äq.) unter Feuchtigkeitsausschluss in 1.8 l abs. THF gelöst. Zu dieser Lösung gab man 78.45 g fein gemörseretes, wasserfreies Kaliumbromid (660 mmol, 1.1 Äq.) und 3.20 g 18-Krone-6 (12 mmol, 0.02 Äq.). Das Gemisch wurde 40 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, anschließend auf $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt (Kühlung mittels zweier Kryostaten; Kühlmittel: Ethylenglycol/Wasser 1.26:1; Kühlmitteldurchmischung mittels Umwälzpumpe: MGW Lauda, Einhängethermostat Typ MS), abgedunkelt und nochmals 20 Minuten gerührt. Nun gab man unter Lichtausschluss 71.57 g *tert*-Butylhypochlorit **176** (660 mmol, 1.1 Äq.) so zu, dass die Innentemperatur nicht über $-17\text{ }^{\circ}\text{C}$ anstieg. Nach erfolgter Zugabe rührte man weitere 30 Minuten bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ und gab anschließend innerhalb von 30 Minuten bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ (max. $\pm 0.5\text{ }^{\circ}\text{C}$) 131.19 g Me₂NEt (1.2 mol, 2.0 Äq.) zu, wobei es sehr schnell zu einer Trübung der Lösung kam. Nach erfolgter Basenzugabe wurde eine weitere Stunde bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Eine DC, (PE/Et₂O = 1:1: R_f(Produkt) = 0.43, R_f(epimeres Nebenprodukt) = 0.36), zeigte nun vollständigen Umsatz. Die Kühlung wurde beendet. Unmittelbar danach wurden 660 ml ges. NH₄Cl-Lösung zugegeben. Nach dem Erwärmen auf Raumtemperatur wurde nicht gelöstes Salz mit Wasser in Lösung gebracht und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase extrahierte man zweimal mit 350 ml Diethylether, trocknete die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und entfernte das Lösungsmittel im Vakuum. Man erhielt 152.06 g der epimeren Sulfonimide **23/epi-23** (quant.) in einem Diastereomerenverhältnis von **23/epi-23** = 8.3:1). Der Rückstand wurde in TBME aufgenommen, auf $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt, bis zur beginnenden Trübung mit Petrolether versetzt, angeimpft und dann bei $-28\text{ }^{\circ}\text{C}$ auskristallisiert. Man erhielt 84.48 g Sulfonimidat **23** (59 %). Aus der Mutterlauge ließen sich nach Eindampfen des Lösungsmittels und erneuter Kristallisation nach dem oben angegebenen Verfahren weitere 14.00 g reines Sulfonimidat **23**

(10 %) gewinnen. Insgesamt wurden so 98.48 g Sulfonimidat **23** (69 %, Lit.^[23]: 64 %) als farblose Kristalle erhalten. {JK-182}

Die analytischen Daten entsprachen denen der Literatur.^[64]

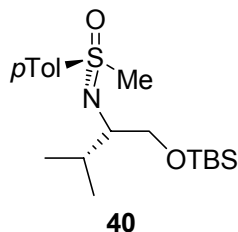
10.3.3.4 (*R_S,4S*)-4-Isopropyl-2-(*para*-tolyl)-4,5-dihydro-[1,2λ⁶,3]-oxathiazol-2-oxid^[60] *epi*-**23**



In einem 1 l Dreihalskolben mit Tropftrichter und Schliffolive mit Hahn wurden 20.139 g kristallines (*R_S,4S*)-Sulfinamid *epi*-**28** (83.4 mmol, 1.0 Äq.) unter Feuchtigkeitsausschluss in 400 ml abs. THF gelöst. Dazu gab man unter Lichtausschluss bei -78 °C 9.965 g *tert*-Butylhypochlorit **176** (91.8 mmol, 1.1 Äq.). Nach erfolgter Zugabe rührte man 50 Minuten bei -78 °C und tropfte 25.406 g DBU (166.9 mmol, 2.0 Äq.) zu. Nach erfolgter Basenzugabe wurde weitere 30 Minuten bei -78 °C gerührt (DC: PE/Et₂O = 1:1, R_f(Produkt) = 0.36, R_f(epimeres Nebenprodukt) = 0.43, vollständiger Umsatz). Dann wurde die Kühlung beendet und es wurden unmittelbar danach 200 ml ges. NH₄Cl-Lösung zugegeben. Nach dem Erwärmen auf Raumtemperatur wurde die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase extrahierte man dreimal mit 100 ml Diethylether, trocknete die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und entfernte das Lösungsmittel im Vakuum. Man erhielt 20.223 g der epimeren Sulfonimide **23/epi-23** (quant.) in einem Diastereomerenverhältnis von **23/epi-23** = 1:4.9). Der Rückstand wurde in TBME aufgenommen, auf 40 °C erwärmt, bis zur beginnenden Trübung mit Petrolether versetzt, angeimpft und dann bei -28 °C auskristallisiert. Man erhielt 8.387 g Sulfonimidat *epi*-**23** (41 %) als farblose Kristalle. {JK-381}

Die analytischen Daten entsprachen denen der Literatur.^[64]

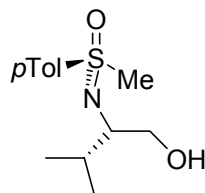
10.3.4 Synthese von $[S_S, N(1S)]$ - N -{1-[*tert*-Butyl(dimethyl)silanyl-oxymethyl]-2-methylpropyl}- S -methyl- S -*para*-tolyl-sulfoximin^[61] **40** im großen Maßstab



In einem 1 l Dreihalskolben mit Schliffolive, großem ellipsenförmigen Magnetstab und Tropftrichter mit Teflonhahn wurden unter Argon zu einer auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlten Lösung von 37.80 g Sulfonimidat **23** (160 mmol, 1.0 Äq.) in 450 ml abs. THF über 75 Minuten gleichmäßig 150 ml Methyllithium-Lösung (1.6 M in *n*-Hexan, 240 mmol, 1.5 Äq.) zugetropft.^[259] Man rührte noch zwei Stunden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ und eine Stunde bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis zum vollständigen Umsatz des Edukts (DC-Kontrolle: PE/EtOAc = 1:3). Dann goss man die Reaktionsmischung auf 900 ml ges. NH_4Cl -Lösung. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase zweimal mit 450 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen trocknete man über Natriumsulfat und entfernte das Lösungsmittel im Vakuum. Das Rohprodukt (40.247 g, quant.) löste man in 300 ml DCM und fügte 1.925 g (15.8 mmol, 0.1 Äq.) DMAP und 34.5 ml Me_2NEt (315 mmol, 2.0 Äq.) zu. Unter Kühlung in einem Wasserbad wurden anschließend 38.005 g TBSCl (252 mmol, 1.6 Äq.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und dann auf 250 ml Eiswasser gegossen. Nach der Phasentrennung extrahierte man die wässrige Phase je zweimal mit 150 ml DCM und Diethylether, trocknete über Natriumsulfat und entfernte das Lösungsmittel im Vakuum. Nach flashchromatographischer Aufreinigung (Laufmittel: PE/ Et_2O = 2:1, 1:3) erhielt man 41.440 g Methylsulfoximin **40** (71 %, Lit.^[61]: 96 %) als hellgelbes Öl. {JK-185, JK-189}

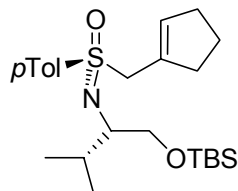
Die analytischen Daten entsprachen den Literaturangaben.^[23,61]

10.3.5 $[S_S, N(1S)]$ -*N*-[1-(Hydroxymethyl)-2-methylpropyl]-*S*-methyl-*S*-*para*-tolyl-sulfoximin^[63] **468**

**468**

Zu 3.346 g Methylsulfoximin **40** (9.05 mmol, 1 Äq.) gab man 36 ml einer Lösung von konz. Salzsäure (5 Vol%) in Ethanol und rührte über Nacht. Die Reaktionslösung wurde anschließend in 25 ml Diethylether aufgenommen und mit ges. NaHCO₃-Lösung neutralisiert. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase dreimal mit 15 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen trocknete man über Natriumsulfat und entfernte die Lösungsmittel im Vakuum. Man erhielt 2.374 g rohes Methylsulfoximin **468** (quant.) welches ohne Aufreinigung weiter umgesetzt wurde. {JK-196}

10.3.6 Synthese von $[S_S, N(1S)]$ -*N*-{1-[*tert*-Butyl(dimethyl)silanyl-oxymethyl]-2-methylpropyl}-*S*-cyclopentenylmethyl-*S*-*para*-tolyl-sulfoximin^[23] **45**

**45**

Unter Argon löste man 11.934 g Methylsulfoximin **40** (32 mmol, 1.0 Äq.) in 100 ml abs. THF, kühlte die Lösung auf -78°C und gab dann tropfenweise 2.497 g *n*-Butyllithium (~ 2.5 M in Hexan, 39 mmol, 1.2 Äq.) hinzu. Nach 30 Minuten wurden 6.777 g (81 mmol, 2.5 Äq.) Cyclopentanon zugetropft. Anschließend rührte man noch weitere zwei Stunden bei -78°C (DC-Kontrolle: PE/EtOAc = 1:1) und erwärmte dann auf Raumtemperatur. Die Reaktionslösung wurde mit 100 ml ges. NH₄Cl-Lösung extrahiert. Nach der Phasentrennung extrahierte man die wässrige Phase zweimal mit 100 ml Diethylether, trocknete die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und entfernte anschließend die Lösungsmittel im Vakuum.

Der Rückstand wurde unter Argon in 140 ml DCM gelöst und mit 787 mg DMAP (6.45 mmol, 0.2 Äq.) und 7 ml Me₂NEt (64 mmol, 2.0 Äq.) versetzt. Nachdem man die

Reaktionsmischung auf $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt hatte, tropfte man 7 ml frisch destilliertes TMSCl (48 mmol, 1.5 Äq.) langsam zu, rührte noch zwei Stunden bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ und erwärmte dann auf Raumtemperatur. Nach 16 Stunden goss man die Reaktionsmischung auf 100 ml Eiswasser und extrahierte nach der Phasentrennung die wässrige Phase zweimal mit Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und anschließend im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde direkt weiter umgesetzt.

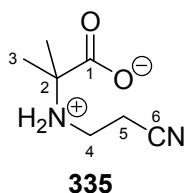
In einem 500 ml-Dreihalskolben mit zwei Tropftrichtern und Schliffolive mit Hahn suspendierte man 3.617 g Kalium-*tert*-butanolat (32 mmol, 1.0 Äq.) in 170 ml abs. Toluol, kühlte auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ und tropfte anschließend 4.128 g *n*-Butyllithium ($\sim 2.5\text{ M}$ in Hexan, 64 mmol, 2.0 Äq.) zu. Nach 15 Minuten tropfte man langsam eine Lösung des Rohprodukts in 50 ml abs. Toluol zu der orangefarbenen Lösung der Schlosser-Lochmann-Base. Nach 1.5 Stunden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ließ man auf Raumtemperatur erwärmen und rührte über Nacht (DC-Kontrolle: PE/EtOAc = 5:1). Anschließend wurde die Reaktionsmischung mit 200 ml ges. NH_4Cl -Lösung extrahiert. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase zweimal mit Diethylether zurückextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wusch man mit ges. Natriumchlorid-Lösung, trocknete über Natriumsulfat und befreite anschließend im Vakuum vom Lösungsmittel. Nach der Aufreinigung des Rohprodukts durch Flashchromatographie (Laufmittel: PE/EtOAc = 20:1, 10:1) erhielt man 12.962 g Cyclopentenylmethylsulfoximin **45** (92 %, Lit.^[23]: 80 %) als farblosen Feststoff. {JK-059, JK-060, JK-061}

Die analytischen Daten entsprachen den Literaturangaben.^[53,61]

10.3.7 Synthese von *N*-geschützten 2,2-Dimethyl-pyrrolidin-3-onen

10.3.7.1 2-[*N*-(2'-Cyanoethyl)-amino]-2-methylpropionsäure^[181,183] **335**

10.312 g Methylalanin (0.1 mol, 1 Äq.) wurden unter Rühren in 125 ml Wasser gelöst. Unter Eiskühlung wurden zu dieser Lösung 4.000 g (0.1 mol, 1 Äq.) Natriumhydroxid in 25 ml Wasser und anschließend 5.306 g (0.1 mol, 1 Äq.) Acrylnitril zugetropft. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur tropfte man bei 0 °C 6.004 g (0.1 mol, 1 Äq.) Eisessig hinzu. Der sich nach einiger Zeit bildende Niederschlag wurde über eine Fritte abgesaugt und mit wenig kaltem Ethanol gewaschen. Das Filtrat wurde nahezu bis zur Trockne am Rotationsverdampfer eingeeengt, der Rückstand in der Siedehitze in wenig Wasser gelöst und bis zur ersten Niederschlagsbildung mit Ethanol versetzt. Nach Kristallisation über Nacht bei 4 °C saugte man wiederum über eine Fritte ab und wusch mit kaltem Ethanol. Die vereinigten Niederschläge wurden am Rotationsverdampfer getrocknet und verbleibende Wasserreste durch zweimalige Toluolcodestillation entfernt. Nach abschließender Trocknung im Hochvakuum erhielt man 13.697 g Cyanoethylaminosäure **335** (88 %; Lit.^[181]: 90 %) in Form weißer Kristalle. {JK-068, JK-CM1, JK-TJ1}



Schmp.: 213 °C; Lit.^[181]: 279-292 °C.

¹H-NMR (300 MHz, D₂O, 295 K): δ = 1.475 (s, 3-H₆), 3.355 (t, 4-H₂), 2.975 (t, 5-H₂), 4.790 (s, br, NH₂) ppm.

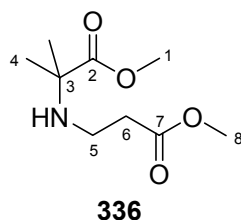
$J_{4,5} = 6.8$ Hz.

¹³C-NMR (75 MHz, D₂O, 295 K): δ = 18.34 (5-C), 24.54 (3-C₂), 41.81 (4-C), 67.35 (2-C), 120.36 (6-C), 179.19 (1-C) ppm.

EI-MS: m/z (%): 156 (1, [M]⁺), 141 (4, [M-CH₃]⁺), 111 (100, [M-CO₂H]⁺).

10.3.7.2 2-[N-(2'-Methoxycarbonyl)ethyl]-amino)-2-methyl-propionsäure-methylester^[180,182,183] **336**

In einem Dreihalskolben, mit Thermometer, ellipsenförmigen Magnetstäbchen und Gaseinleitungsrohr wurden 38.7 g Cyanoethylaminosäure **335** (0.25 mol, 1.0 Äq.) in 525 ml Methanol suspendiert. Unter Rühren wurden bei 21 °C 66.6 g Chlorwasserstoffgas (1.83 mol, 7.3 Äq) eingeleitet. Bei Zugabe von 8.5 g Chlorwasserstoff entstand eine klare Lösung. Nach Zugabe weiterer 58.1 g Chlorwasserstoff setzte eine Trübung der Lösung ein. Anschließend erhitze man das Reaktionsgemisch 1.5 Stunden zum Rückfluss, destillierte dann unter vermindertem Druck ca. 210 ml des Alkohols von der Reaktionsmischung ab und saugte das entstandene Ammoniumchlorid (13.6 g, 1.0 Äq.) über eine Fritte ab. Das erhaltene Filtrat wurde portionsweise mit 100 g Natriumhydrogencarbonat (1.2 mol, 4.8 Äq.) neutralisiert, was die in der Literatur angegebene Menge überstieg. Das gebildete Natriumchlorid wurde über eine Fritte abgesaugt und der restliche Alkohol im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde abweichend von der Literatur aufgearbeitet. Das klebrige gummiartige Gel nahm man in 300 ml DCM auf, rührte 30 Minuten unter Emulgierung mit 200 ml 1M Na₂CO₃-Lösung und gab dann 200 ml ges. Natriumchlorid-Lösung zu. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase dreimal mit 200 ml Diethylether zurückextrahiert. Die organischen Phasen trocknete man mit Natriumsulfat und entfernte das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgte durch Destillation im Vakuum und lieferte 28.7 g Aminodiester **336** (62 %, Lit.^[180]: 65 %) als farbloses Öl. {JK-CM2, JK-MM1}



$R_f = 0.17$ (PE/Et₂O = 1:3).

Sdp.: 57 - 63 °C (0.01 mbar); Lit.^[180]: 59 - 63 °C (0.01 Torr).

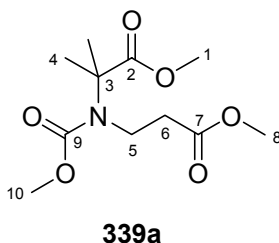
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 295 K): δ = 1.313 (s, 4-H₆), 1.936 (s, br, NH), 2.490 (t, 6-H₂), 2.756 (t, 5-H₂), 3.690 (s, 8-H₃), 3.715 (s, 1-H₃) ppm.

$J_{5,6} = 6.7$ Hz.

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3 , 295 K): δ = 25.24 (4- C_2), 35.17 (6-C), 39.55 (5-C), 51.58 (8-C), 51.94 (1-C), 58.82 (3-C), 172.86 (2-C), 177.13 (7-C) ppm.

10.3.7.3 2-[*N*-Methoxycarbonyl-*N*-(2'-methoxycarbonylethyl)-amino]-2-methyl-propionsäure-methylester^[183] **339a**

Eine Lösung von 8.960 g Aminodiester **336** (44 mmol, 1 Äq.) in 40 ml abs. DCM wurde unter Argon mit 5.726 g KHCO_3 (53 mmol, 1.3 Äq.) versetzt. Bei 0 °C tropfte man unter Rühren 4.573 g Chlorameisensäuremethylester (48 mmol, 1.1 Äq.) hinzu und rührte anschließend 2.5 Stunden bei Raumtemperatur. Nach der vollständigen Umsetzung wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in Diethylether aufgenommen. Der ausgefallene Niederschlag wurde abfiltriert und das Lösungsmittel erneut im Vakuum entfernt. Man erhielt 10.740 g *N*-Moc-geschützten Aminoester **339a** (93 %, Lit.^[183]: 85 %) als farblose Flüssigkeit, welche ohne Aufreinigung weiter umgesetzt wurde. {JK-136}



R_f = 0.30 (PE/Et₂O = 1:3).

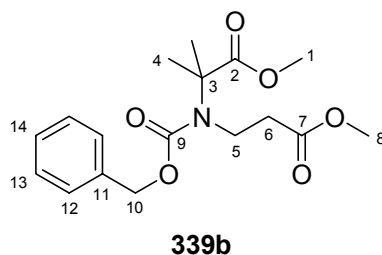
^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3 , 297 K): δ = 1.488 (s, 4- H_6), 2.652 (m, 6- H_2), 3.634 (m, 5- H_2), 3.681 (s, 8- H_3), 3.694 (s, 1- H_3), 3.699 (s, 10- H_3) ppm.

Die weiteren analytischen Daten entsprachen denen der Literatur.^[183]

10.3.7.4 2-[*N*-Benzyloxycarbonyl-*N*-(2'-methoxycarbonylethyl)-amino]-2-methyl-propionsäure-methylester **339b**

Eine Lösung von 10.555 g Aminoester **336** (52 mmol, 1.0 Äq.) in 50 ml abs. DCM wurde unter Argon mit 8.321 g KHCO_3 (83 mmol, 1.6 Äq.) versetzt. Bei 0 °C tropfte man unter Rühren 11.964 g Chlorameisensäurebenzylester (70 mmol, 1.4 Äq.) hinzu und rührte anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Die Reaktionsmischung wurde in 50 ml Diethylether aufgenommen und mit 80 ml ges. NaHCO_3 -Lösung extrahiert. Nach der Phasentrennung extrahierte man die wässrige Phase dreimal mit 50 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel

im Vakuum entfernt. Nach der Aufreinigung des Rohprodukts durch Flashchromatographie (Laufmittel: PE/Et₂O = 2:1, 1:2) erhielt man 15.980 g *N*-Cbz-geschützten Aminoester **339b** (91 %) als farblose Flüssigkeit. {JK-170}



$R_f = 0.27$ (PE/Et₂O = 1:1).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 297 K): δ = 1.494 (s, 4-H₆), 2.660 ("t", br, 6-H₂), 3.606 (s, br, 8-H₃), 3.660 (s, 1-H₃), 3.677 ("t", br, 5-H₂), 5.124 (s, 10-H₂), 7.323 (m, 12-H, 13-H, 14-H) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 297 K): δ = 24.81 (4-C₂), 34.90 (6-C), 39.38 (5-C), 51.73 (1-C), 52.33 (br, 8-C), 61.50 (3-C), 67.41 (10-C), 128.08 (14-C), 128.13 (12-C), 128.52 (13-C), 136.35 (11-C), 155.54 (9-C), 172.06 (2-C), 175.09 (7-C) ppm.

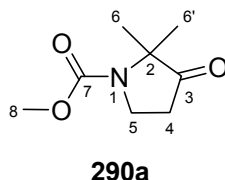
C₁₇H₂₃NO₆ (337.37) ber.: C 60.52 H 6.87 N 4.15

gef.: C 60.52 H 6.91 N 4.10

10.3.7.5 *N*-Methoxycarbonyl-2,2-dimethyl-pyrrolidin-3-on^[183,184] **290a**

In einem ausgeheizten Schlenkkolben wurden 9.557 g Aminoester **339a** (37 mmol, 1.0 Äq.) unter Argon vorgelegt und in 110 ml abs. Benzol gelöst. Unter Argongegenstrom und Eiskühlung gab man 2.599 g (48 mmol, 1.3 Äq.) Natriummethanolat zu der Reaktionslösung, wobei man die Temperatur dicht über dem Gefrierpunkt von Benzol hielt. Nach 20 Stunden bei Raumtemperatur destillierte man 30 ml des entstandenen Methanol-Benzol-Gemisches azeotrop ab. Dann wurde die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur mit Eisessig versetzt, bis der pH-Wert der Lösung pH = 6 betrug. Das gebildete Natriumacetat entfernte man durch Extraktion mit Wasser. Die wässrige Phase wurde nach der Phasentrennung mit Natriumchlorid gesättigt und dreimal mit 50 ml Diethylether extrahiert. Nach Vereinigung der organischen Phasen trocknete man über Natriumsulfat und entfernte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Das dadurch erhaltene rosa Öl, wurde mit 73 ml 1M Oxalsäure (73 mmol, 2.0 Äq.) 17 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Die klare Reaktionslösung wurde bis

zur beginnenden Kristallisation der Oxalsäure unter vermindertem Druck eingengt und anschließend viermal mit 40 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen trocknete man über Natriumsulfat und entfernte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Nach Destillation im Drehschieberölpumpenvakuum erhielt man 3.714 g Pyrrolidinon **290a** (60 %, Lit.^[183]: 70 %) als farbloses Öl. {JK-139}



$R_f = 0.46$ (PE/Et₂O = 1:2).

Sdp.: 90 °C (0.01 mbar); Lit.^[183]: 85 – 90 °C (0.01 Torr).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 1.395 (2 x s, br, 6-H₃, 6-H₃'), 2.603 ("t", 4-H₂), 3.705 ("t", 5-H₂), 3.731 (s, br, 8-H₃) ppm.

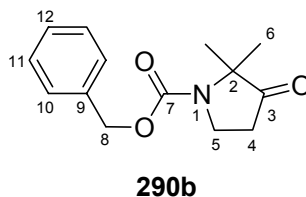
$J_{4,5} = 8.0$ Hz.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 22.07 (6-C), 23.18 (6-C'), 33.84 (4-C), 40.64 (5-C), 52.08 (8-C), 62.88 (2-C), 154.81 (7-C), 215.11 (3-C), ppm.

10.3.7.6 N-Benzyloxycarbonyl-2,2-dimethyl-pyrrolidin-3-on **290b**

15.685 g Aminoester **339b** (46.5 mmol, 1.0 Äq.) wurden unter Argon in 70 ml abs. Benzol gelöst und zu einer Suspension von 3.305 g Natriummethanolat (58.1 mmol, 1.25 Äq) in 70 ml abs. Benzol getropft, wobei man die Temperatur unter Eiskühlung dicht über dem Gefrierpunkt von Benzol hielt. Nach 66 Stunden bei Raumtemperatur destillierte man 50 ml des entstandenen Methanol-Benzol-Gemisches azeotrop ab. Dann wurde die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur mit Eisessig versetzt, bis der pH-Wert der Lösung pH = 6 betrug. Die Reaktionsmischung nahm man in 250 ml Diethylether auf und extrahierte die organische Phase mit 150 ml ges. Natriumchlorid-Lösung. Die wässrige Phase wurde dreimal mit 150 ml Diethylether extrahiert. Nach Vereinigung der organischen Phasen trocknete man über Natriumsulfat und entfernte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Nach Toluolcodestillation erhielt man das Rohprodukt als rosa Öl. Dieses wurde in 154 ml DMSO/Wasser (10:1) gelöst und mit 2.168 g Lithiumchlorid (51.1 mol, 1.1 Äq.) versetzt. Das Gemisch wurde bis zum vollständigen Umsatz zum Rückfluss erhitzt (DC-Kontrolle:

EtOAc/PE = 1:2). Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionslösung in 750 ml Wasser aufgenommen. Die hierbei entstehende Emulsion wurde dreimal mit 250 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach der Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde der Rückstand zweimal mit Benzol lyophilisiert. Anschließend wurde das Pyrrolidinon durch fraktionierte Destillation im Drehschieberölpumpenvakuum isoliert. Man erhielt 7.053 g Pyrrolidinon **290b** (61 %) als farbloses Öl. {JK-175, JK-176}



$R_f = 0.32$ (PE/Et₂O = 1:1).

Sdp.: 120 - 130 °C (0.01 mbar).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 343 K): δ = 1.303 (s, 6-H₆), 2.468 (t, 4-H₂), 3.619 (t, 5-H₂), 5.088 (s, 8-H₂), 7.224 (m, 12-H), 7.270 (m, 10-H, 11-H) ppm.

$J_{4,5} = 7.9$ Hz.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 343 K): δ = 25.94 (6-C₂), 37.03 (4-C), 44.01 (5-C), 66.26 (2-C), 69.98 (8-C), 130.93 (12-C), 131.20 (10-C), 131.73 (11-C), 139.92 (9-C), 157.94 (7-C), 217.97 (3-C) ppm.

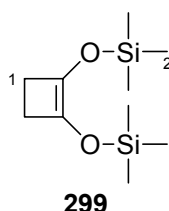
C₁₄H₁₇NO₃ (247.29)	ber.:	C 68.00	H 6.93	N 5.66
	gef.:	C 67.85	H 6.98	N 5.61

10.3.8 Synthese von 2,2-Dimethyl-cyclopentan-1,3-dion-mono-ethylenketal **288**

10.3.8.1 1,2-Bis(Trimethylsiloxy)cyclobuten^[162] **299**

In einen über Nacht im Trockenschrank getrockneten 2 l Dreihalskolben mit großem ellipsenförmigen Magnetstab, Innenthermometer und Schliffolive mit Hahn wurde unter Argon eine Natriumsuspension in Toluol (30 %, Acros Organics) überführt. Das überstehende Toluol dekantierte man im Argonstrom ab und entfernte verbliebene Toluolreste im Vakuum. Nach Bestimmung der Natriummasse durch Differenzwägung setzte man einen ebenfalls getrockneten und mit Argon gespülten 500 ml Tropftrichter mit Dreikant-Magnetstäbchen

auf. Die 35.40 g Natrium (1.54 mol, 4.2 Äq.) wurden nun in 530 ml abs. THF suspendiert und auf $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. In dem Tropftrichter setzte man unter Argon eine Lösung von 53.63 g Bernsteinsäuredimethylester (367 mmol, 1.0 Äq.) und 195 ml frisch destilliertem Trimethylsilylchlorid (1.54 mol, 4.2 Äq.) in 110 ml abs. THF an. Diese wurde so langsam zur Natriumsuspension getropft, dass die Innentemperatur $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ nicht überschritt. Anschließend rührte man noch zwei Stunden bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ und gab dann 530 ml abs. Diethylether bei der gleichen Temperatur zu. Nach Abnahme des Tropftrichters wurde der Kolben im Argongegenstrom mit Glasstopfen verschlossen und über Nacht im Kühlschrank gelagert. Die weiße Suspension wurde durch eine Schlenkfritte über trockene Celite filtriert. Vom Filtrat wurden die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach dem Belüften mit Argon wurde die gelbe Flüssigkeit im Membranpumpenvakuum über eine 30 cm Vigreuxkolonne destilliert. Man erhielt 55.10 g 1,2-Bis-(Trimethylsiloxy)cyclobuten **299** (65 %, Lit.^[162]: 60 %) in Form eines farblosen Öls. {JK-MG5}



Sdp.: $75\text{ }^{\circ}\text{C}$ (11 mbar); Lit.^[162]: $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ (10 Torr).

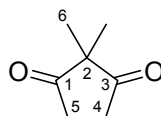
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , 300 K): $\delta = 0.207$ (s, 2- H_{18}), 2.151 (s, 1- H_4) ppm.

Die weiteren analytischen Daten entsprachen denen der Literatur.^[162]

10.3.8.2 2,2-Dimethyl-cyclopentan-1,3-dion^[163] **300**

In einem 500 ml Dreihalskolben mit großem ellipsenförmigen Magnetstab, 100 ml Tropftrichter und Schliffolive mit Hahn wurde unter Argon eine Lösung von 7.46 g frisch destilliertem Bortrifluorid-Etherat (66 mmol, 1.3 Äq.) und von 3.00 g abs. Aceton (52 mmol, 1.0 Äq.) in 200 ml abs. DCM vorgelegt. Zu der Lösung tropfte man 17.50 g 1,2-Bis-(Trimethylsiloxy)cyclobuten **299** (76 mmol, 1.5 Äq.). Nach einer Stunde tropfte man über eine Spritze 7.25 ml Wasser (402 mmol, 7.8 Äq.) zu der Lösung, kühlte das Reaktionsgemisch unter kräftigem Rühren auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ab, tropfte 87.40 g Bortrifluorid-Etherat (768 mmol, 14.9 Äq.) hinzu und erwärmte danach das Reaktionsgemisch binnen eine Stunde auf Raumtemperatur. Die entstandene dunkelrote Lösung wurde zweimal mit Wasser

extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden zweimal mit DCM zurückextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhielt man ein dunkelbraunes Öl, welches in 100 ml Diethylether gelöst und mit 20 g Aktivkohle geschüttelt wurde. Die Suspension wurde anschließend über eine mit 50 g Fluorisil und 20 g Aktivkohle befüllte Fritte (Fluorisil mit Aktivkohle überschichtet) abgesaugt. Nachdem man den Filterkuchen mit 350 ml Diethylether gewaschen hatte wurde das Filtrat im Vakuum von Lösungsmitteln befreit. Zurück blieben 5.35 g 2,2-Dimethyl-cyclopentan-1,3-dion **300** (82 %, Lit.^[163]: 84 %) in Form von gelben Kristallen. {JK-DS15}

**300**

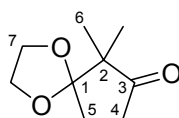
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 297 K): δ = 1.152 (s, 6-H₆), 2.815 (s, 4-H₂, 5-H₂) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, 297 K): δ = 19.27 (6-C₂), 33.56 (4-C, 5-C), 51.65 (2-C), 215.41 (1-C, 3-C) ppm.

Die weiteren analytischen Daten entsprachen denen der Literatur.^[163]

10.3.8.3 2,2-Dimethyl-cyclopentan-1,3-dion-mono-ethylenketal **288**

Eine Lösung von 1.628 g 2,2-Dimethyl-cyclopentan-1,3-dion **300** (12.9 mmol, 1.0 Äq.), 0.809 g Ethylenglycol (12.9 mmol, 1.0 Äq.) und 0.328 g Pyridinium-*para*-toluolsulfonat (1.29 mmol, 0.1 Äq.) in 25 ml Benzol wurde 70 Stunden am Wasserabscheider zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch in 150 ml Diethylether aufgenommen und mit ges. NaHCO₃-Lösung extrahiert. Die wässrige Phase extrahierte man dreimal mit Diethylether zurück. Nach der Trocknung der organischen Phasen mit Natriumsulfat entfernte man das Lösungsmittel im Vakuum. Das verbleibende gelbe Öl wurde flashchromatographisch aufgereinigt (Laufmittel: PE/Et₂O = 3:1). Man erhielt 1.370 g Monoketal **288** (62 %) als gelbes Öl. {JK-177}

**288**

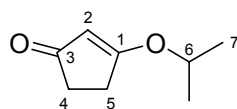
$R_f = 0.44$ (PE/Et₂O = 1:1).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 297 K): δ = 1.036 (s, 6-H₆), 2.104 (m, 5-H₂), 2.408 (m, 4-H₂), 3.966 (m, 7-H₄) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, 297 K): δ = 18.79 (6-C₂), 30.16 (5-C), 35.17 (4-C), 51.58 (2-C), 65.34 (7-C), 116.09 (1-C), 218.79 (3-C) ppm.

10.3.9 Synthese von 1-Isopropoxy-cyclopent-1-en-3-on **289**

In Modifikation einer Literaturvorschrift^[70] wurde eine Lösung von 5.000 g Cyclopentan-1,3-dion (49 mmol, 1.0 Äq.), 5.349 g Isopropanol (89 mmol, 1.8 Äq.) und 143 mg *para*-Toluolsulfonsäure (0.74 mmol, 1.5 mol%) in 50 ml Benzol 18 Stunden am Wasserabscheider zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch in 150 ml Diethylether aufgenommen und mit ges. NaHCO₃-Lösung extrahiert. Die wässrige Phase extrahierte man dreimal mit Diethylether zurück. Nach der Trocknung der organischen Phasen mit Natriumsulfat entfernte man das Lösungsmittel im Vakuum. Das verbleibende orange Öl wurde durch Destillation im Membranpumpenvakuum aufgereinigt. Man erhielt 5.312 g Isopropoxycyclopentenon **289** (77 %) als farbloses Öl. {JK-169}

**289**

$R_f = 0.23$ (PE/Et₂O = 1:5).

Sdp.: 115 °C (15 mbar).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 297 K): δ = 1.357 (d, 7-H₆), 2.424 (m, 4-H₂), 2.592 (m, 5-H₂), 4.423 (o, 6-H), 5.269 (m, br, 2-H) ppm.

$J_{6,7} = 6.1$ Hz.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, 297 K): δ = 21.53 (7-C₂), 29.09 (5-C), 33.78 (4-C), 75.26 (6-C), 104.76 (2-C), 189.24 (1-C), 206.28 (3-C) ppm.

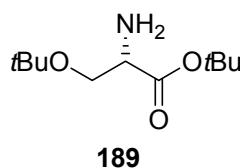
IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3087.3 (w, (C-H_{olefin.})), 2982.6 (m, (C-H_{aliph.})), 2920.6 (m, (C-H_{aliph.})), 1709.8 (s, (C=O)), 1688.4 (s, (C=O)), 1588.5 (s), 1440.1 (w), 1415.7 (m), 1370.2 (m), 1328.3 (s), 1290.0 (m), 1249.3 (s, (C-O)), 1223.9 (m), 1193.2 (s, (C-O)), 1106.2 (s), 998.2 (w), 933.6 (m), 906.0 (m), 826.1 (m), 663.2 (m) cm⁻¹.

C₈H₁₂O₂ (140.18)	ber.:	C 68.54	H 8.63
	gef.:	C 68.45	H 8.64

10.3.10 AAV-01: Synthese von 3-*O*-*tert*-Butyl-serin-*tert*-butylestern im großen Maßstab

In Modifikation einer Literaturvorschrift^[114] wurde in einer 1 l Flashchromatographief flasche mit großem Dreikant-Magnetstab Dioxan (1 ml/mmol) vorgelegt. Bei 0 °C gab man konz. Schwefelsäure (1.41 Äq.) hinzu und suspendierte anschließend Serin (1 Äq.) unter kräftigem Rühren. Nach festem Verschließen der Flasche und Kühlung der Reaktionsmischung auf 0 °C ließ man über einen Druckschlauch mit Hahn unter dem Eigendruck des Reagenzes Isobuten (25 Äq.) zufließen. Nach 3-5 Tagen Rühren bei Raumtemperatur wurde das überschüssige Isobuten in eine Vorratsflasche überkondensiert und die verbleibende Lösung mit Triethylamin neutralisiert. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand in Ethylacetat (1 ml/mmol) aufgenommen. Die Lösung wurde mit ges. NaHCO₃-Lösung (1 ml/mmol) gewaschen. Nach der Phasentrennung wurde die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die anschließende Destillation des Rückstands im Drehschieberölpumpenvakuum liefert die 3-*O*-*tert*-Butyl-serin-*tert*-butylester als farblose Öle.

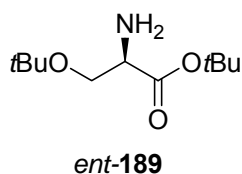
10.3.10.1 (L)-3-(*O*-*tert*-Butyl)-serin-*tert*-butylester^[114] **189**



Nach AAV-01 erhielt man nach 4.5 Tagen mit 25.200 g (L)-Serin (240 mmol, 1 Äq.), 18 ml konz. Schwefelsäure (338 mmol, 1.41 Äq.) und 480 ml Isobuten (5.99 mol, 25 Äq.) 32.018 g **189** (61 %, Lit.^[114]: 83 %) als farbloses Öl. {JK-034}

Sdp.: 68-75 °C (0.01 mbar); Lit.^[114]: 70-71 °C (0.9 Torr).

Die weiteren analytischen Daten entsprachen denen der Literatur.^[114,260,261]

10.3.10.2 (D)-3-(*O*-*tert*-Butyl)-serin-*tert*-butylester *ent*-189

Nach AAV-01 erhielt man nach 2.5 Tagen mit 24.886 g (D)-Serin (237 mmol, 1 Äq.), 17.8 ml konz. Schwefelsäure (334 mmol, 1.41 Äq.) und 474 ml Isobuten (5.91 mol, 25 Äq.) 28.747 g *ent*-189 (56 %) als farbloses Öl. {JK-036, JK-037}

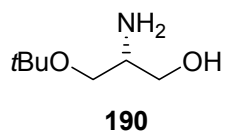
Sdp.: 64-78 °C (0.01 mbar).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +1.09$ ($c = 1.01$, MeOH).

Die weiteren analytischen Daten entsprachen denen der Literatur.^[114,260,261]

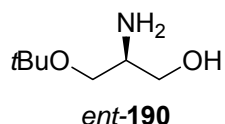
10.3.11 AAV-02: Synthese von 3-*O*-*tert*-Butyl-serinolen

In einem mit Argon belüfteten 2 l Dreihalskolben mit Tropftrichter, KPG-Rührer, Rückflusskühler, Argonanschluss und Blasenprüfer wurde THF p.a. (2.3 ml/mmol) vorgelegt und portionsweise mit LAH (4 Äq.) versetzt. Hierzu wurde unter Rühren langsam eine Lösung des *O*-*tert*-Butyl-serin-*tert*-butylesters (1 Äq.) in THF p.a. (2.7 ml/mmol) zugetropft. Anschließend erhitze man 2.5 Stunden zum Rückfluss. Zur Aufarbeitung kühlte man die Reaktionsmischung in einem Eisbad und tropfte langsam zuerst eine 1:1-Wasser/THF-Mischung (0.27 ml/mmol) und dann KOH-Lösung (15 % aq., 0.11 ml/mmol) zu. Dann wurde erneut eine Stunde zum Rückfluss erhitzt bevor man den entstandenen weißen Niederschlag noch warm über eine Fritte abfiltrierte. Der Niederschlag wurde dreimal mit Diethylether gewaschen und dann im Soxhletextraktor fünf Stunden mit Diethylether extrahiert. Die organischen Phasen wurden im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt fiel hierbei in Form eines hellgelben Öls an. Die Destillation im Membranpumpenvakuum lieferte die reinen *O*-*tert*-Butyl-serinole als farblose Öle.

10.3.11.1 (+)-(R)-3-(O-tert-Butyl)-serinol 190

Nach AAV-02 erhielt man mit 24.739 g LAH (652 mmol, 4 Äq.) aus 35.413 g (L)-(O-tert-Butyl)-serin-tert-butylester **189** (163 mmol 1 Äq.) 21.588 g (R)-3-(O-tert-Butyl)-serinol **190** (90 %) als farblose Flüssigkeit. {JK-032}

Die analytischen Daten entsprachen denen der Literatur.^[59]

10.3.11.2 (-)-(S)-3-(O-tert-Butyl)-serinol ent-190

Nach AAV-02 erhielt man mit 29.449 g LAH (776 mmol, 4 Äq.) aus 42.165 g (D)-(O-tert-Butyl)-serin-tert-butylester **ent-189** (194 mmol, 1 Äq.) 23.832 g (S)-3-(O-tert-Butyl)-serinol **ent-190** (83 %) als farbloses Öl. {JK-040}

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -5.03$ ($c = 1.86$, DCM).

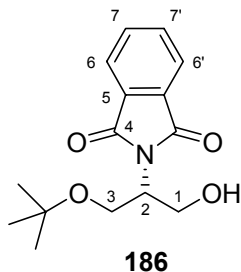
Die weiteren analytischen Daten entsprachen denen der Literatur.^[59]

10.3.12 AAV-03: Synthese von 3-(O-tert-Butyl)-(N-phthalimidoyl)-serinolen

Zu den O-tert-Butyl-serinolen (1 Äq.) wurde Phthalsäureanhydrid (1 Äq.) gegeben. Die Mischung wurde bei 130-150 °C bis zur Beendigung der Wasserdampfentwicklung gerührt (2 bis 2.5 Stunden). Anschließend nahm man das erkaltete Gemisch in Diethylether auf, dem man soviel Ethylacetat zugab, dass sich der entstandene Festkörper vollständig löste. Die Lösung wurde mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und die wässrige Phase zweimal mit Diethylether zurückextrahiert. Nach Trocknung der organischen Phasen über Natriumsulfat und Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum erhielt man die (N-Phthalimidoyl)-3-(O-tert-butyl)-serinole als orange Öle, welche sehr langsam zu beigen Festkörpern auskristallisierten.

10.3.12.1 (-)-(R)-3-(O-tert-Butyl)-(N-phthalimidoyl)-serinol 186

AAV-03 folgend erhielt man mit 1.593 g (*R*)-(O-*tert*-Butyl)-serinol **190** (10.8 mmol, 1 Äq.) und 1.603 g Phthalsäureanhydrid (10.8 mmol, 1 Äq.) 3.002 g (*R*)-3-(O-*tert*-Butyl)-(N-phthalimidoyl)-serinol **186** (quant.). {JK-030, JK-035}



$R_f = 0.52$ (PE/EtOAc = 1:2).

Schmp.: 53 - 55 °C.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -11.00$ ($c = 1.05$, DCM).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , 297 K): $\delta = 1.126$ (s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.665 (s, br, OH), 3.756 (dd, 3-H), 3.830 (dd, 3-H'), 4.029 (dd, 1-H), 4.078 (dd, 1-H'), 4.525 (dddd, 2-H), 7.724 (dd, 6-H, 6-H'), 7.844 (dd, 7-H, 7-H') ppm.

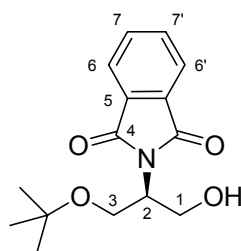
$J_{1,1'} = 14.5$ Hz, $J_{1,2} = 5.4$ Hz, $J_{1',2} = 5.4$ Hz, $J_{2,3} = 7.6$ Hz, $J_{2,3'} = 6.9$ Hz, $J_{3,3'} = 9.2$ Hz, $J_{6,7} = 5.5$ Hz, $J_{6,7'} = 3.1$ Hz, $J_{6',7} = 5.5$ Hz, $J_{6',7'} = 3.1$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , 297 K): $\delta = 27.51$ ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 54.05 (C-2), 59.83 (C-1), 62.32 (C-3), 73.70 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 123.48 (C-6, C-6'), 132.00 (C-5), 134.22 (C-7, C-7'), 169.06 (C-4) ppm.

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ (277.32)	ber.:	C 64.97	H 6.91	N 5.05
	gef.:	C 64.79	H 6.91	N 5.07

10.3.12.2 (+)-(S)-3-(O-tert-Butyl)-(N-phthalimidoyl)-serinol ent-186

Entsprechend AAV-03 wurden mit 23.554 g (*S*)-(O-*tert*-Butyl)-serinol *ent*-**190** (160 mmol, 1 Äq.) und 23.698 g Phthalsäureanhydrid (160 mmol, 1 Äq.) 42.560 (*S*)-(O-*tert*-Butyl)-(N-phthalimidoyl)-serinol *ent*-**186** (96 %) erhalten. {JK-041}

**ent-186**

$R_f = 0.52$ (PE/EtOAc = 1:2).

Schmp.: 50 – 55 °C.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = 11.85$ ($c = 1.01$, DCM).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , 297 K): $\delta = 1.124$ (s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.116 (s, br, OH), 3.759 (dd, 3-H), 3.828 (dd, 3-H'), 4.056 ("d", 1-H), 4.056 ("d", 1-H'), 4.529 (dddd, 2-H), 7.732 (dd, 6-H, 6-H'), 7.846 (dd, 7-H, 7-H') ppm.

$J_{1,2} = 5.4$ Hz, $J_{1',2} = 5.4$ Hz, $J_{2,3} = 7.7$ Hz, $J_{2,3'} = 6.9$ Hz, $J_{3,3'} = 9.2$ Hz, $J_{6,7} = 5.4$ Hz, $J_{6,7'} = 3.1$ Hz, $J_{6',7} = 5.4$ Hz, $J_{6',7'} = 3.1$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , 297 K): $\delta = 27.45$ ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 53.94 (C-2), 59.74 (C-1), 62.20 (C-3), 73.64 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 123.43 (C-6, C-6'), 131.86 (C-5), 134.22 (C-7, C-7'), 169.04 (C-4) ppm.

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ (277.32) ber.: C 64.97 H 6.91 N 5.05

gef.: C 64.96 H 6.89 N 5.13

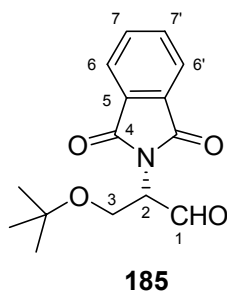
10.3.13 AAV-04: Synthese von *N*-geschützten Aminoaldehyden

Der geschützte β -Aminoalkohol (1.00 Äq.) wurde unter Argon in DCM gelöst. Dann gab man DMP **480** (1.35 Äq.) zu, wobei man die Reaktionsmischung durch Kühlung in einem Wasserbad bei Raumtemperatur hielt. Nach Beendigung der Reaktion (DC-Kontrolle: 60 - 90 min) goss man die Reaktionsmischung auf eine mit Diethylether (7 ml/mmol) überschichtete 1:3:1-Mischung aus ges. NaHCO_3 -Lösung, ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung und dem. Wasser (10 ml/mmol). Nachdem man die Phasen durch intensives Rühren 10 Minuten emulgiert hatte, trennte man die geklärten Phasen und extrahierte die wässrige Phase dreimal mit Diethylether (3 ml/mmol). Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit ges. NaHCO_3 -Lösung (3 ml/mmol) und zweimal mit ges. Natriumchlorid-Lösung

(3 ml/mmol) gewaschen, anschließend über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Die so erhaltenen Aminoaldehyde wurden ohne Aufreinigung weiter umgesetzt.

10.3.13.1 (-)-(S)-3-(O-tert-Butyl)-(N-phthalimidoyl)-serinal^[68] **185**

Nach AAV-04 ergab die Reaktion von 3.000 g (*R*)-3-(*O*-tert-Butyl)-(N-phthalimidoyl)-serinol **186** (10.82 mmol, 1.00 Äq.) mit 6.345 g DMP **480** (14.96 mmol, 1.38 Äq.) 2.799 g Serinal **185** (94 %, Lit.^[68]: 95 %) als hellgelbes Öl. {JK-418}



$R_f = 0.58$ (PE/Et₂O = 1:3).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -2.37$ ($c = 1.02$, DCM, Rohprodukt).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 297 K): $\delta = 1.151$ (s, C(CH₃)₃), 3.860 (dd, 3-H), 4.178 (dd, 3-H'), 4.892 (dd, 2-H), 7.768 (dd, 6-H, 6-H'), 7.891 (dd, 7-H, 7-H'), 9.790 ("s", 1-H) ppm.

$J_{2,3} = 8.1$ Hz, $J_{2,3'} = 6.9$ Hz, $J_{3,3'} = 9.4$ Hz, $J_{6,7} = 5.5$ Hz, $J_{6,7'} = 3.1$ Hz, $J_{6',7} = 5.5$ Hz, $J_{6',7'} = 3.1$ Hz.

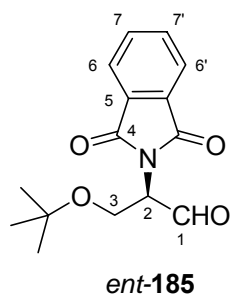
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, 297 K): $\delta = 27.44$ (OC(CH₃)₃), 58.34 (C-3), 59.09 (C-2), 74.08 (OC(CH₃)₃), 123.73 (C-6, C-6'), 131.89 (C-5), 134.43 (C-7, C-7'), 167.81 (C-4), 196.32 (C-1) ppm.

ESI-MS (MeOH): m/z (%): 298.0 (28, [M+Na]⁺), 330.2 (100).

EI-MS: m/z (%): 218 (2, [C₁₁H₈NO₄]⁺), 202 (24, [C₁₁H₈NO₃]⁺), 189 (100, [C₁₀H₇NO₃]⁺).

10.3.13.2 (+)-(R)-3-(O-tert-Butyl)-(N-phthalimidoyl)-serinal^[68] **ent-185**

Nach AAV-04 ergab die Reaktion von 3.000 g (*S*)-3-(*O*-tert-Butyl)-(N-phthalimidoyl)-serinol **ent-186** (10.82 mmol, 1.00 Äq.) mit 6.194 g DMP **480** (14.96 mmol, 1.35 Äq.) 2.897 g Serinal **ent-185** (97 %, Lit.^[68]: 86 %) als hellgelbes Öl. {JK-419}



$R_f = 0.58$ (PE/Et₂O = 1:3).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = 1.58$ ($c = 1.01$, DCM, Rohprodukt).

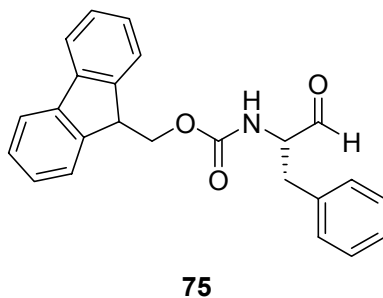
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 297 K): $\delta = 1.151$ (s, C(CH₃)₃), 3.861 (dd, 3-H), 4.179 (dd, 3-H'), 4.893 (dd, 2-H), 7.769 (dd, 6-H, 6-H'), 7.891 (dd, 7-H, 7-H'), 9.790 ("s", 1-H) ppm.

$J_{2,3} = 8.1$ Hz, $J_{2,3'} = 6.9$ Hz, $J_{3,3'} = 9.4$ Hz, $J_{6,7} = 5.5$ Hz, $J_{6,7'} = 3.1$ Hz, $J_{6',7'} = 5.5$ Hz, $J_{6',7} = 3.1$ Hz.

ESI-MS (MeOH): m/z (%): 298.0 (62, [M+Na]⁺), 330.3 (100).

EI-MS: m/z (%): 218 (2, [C₁₁H₈NO₄]⁺), 202 (25, [C₁₁H₈NO₃]⁺), 189 (100, [C₁₀H₇NO₃]⁺).

10.3.13.3 (+)-(S)-(N-Fluorenylmethoxycarbonyl)-phenylalaninal^[23] **75**



Nach AAV-04 ergab die Reaktion von 1.106 g (S)-(N-Fluorenylmethoxycarbonyl)-phenylalaninol **329** (2.96 mmol, 1.00 Äq.) mit 1.696 g DMP **480** (4.00 mmol, 1.35 Äq.) 1.043 g Phenylalaninal **75** (95 %, Lit.^[23]: quant.) als hellgelben Feststoff. {JK-424}

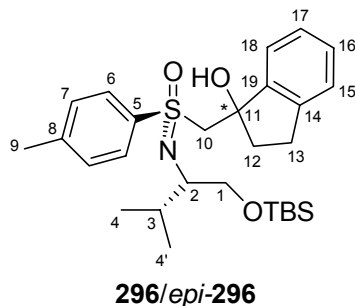
Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = 36.49$ ($c = 1.01$, DCM).

Die weiteren analytischen Daten entsprachen denen der Literatur.^[262]

10.4 Versuche zur Darstellung funktionalisierter Alkenylmethylsulfoximine

10.4.1 [*S_S*,*N*(1*S*)]-*N*-{1-[*tert*-Butyl(dimethyl)-silanyl-oxymethyl]-2-methylpropyl}-2,3-dihydro-1-(*para*-tolyl-sulfonimidoylmethyl)-1*H*-inden-1-ole **296/epi-296**

Unter Argon löste man 1.069 g Methylsulfoximin **40** (2.98 mmol, 1.0 Äq.) in 10 ml abs. THF, kühlte die Lösung auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ und gab dann tropfenweise 222 mg *n*-Butyllithium ($\sim 2.5\text{ M}$ in Hexan, 3.47 mmol, 1.2 Äq.) hinzu. Nach 30 Minuten wurde eine Lösung von 955 mg (7.23 mmol, 2.5 Äq.) 1-Indanon in 6 ml abs. THF zugetropft. Anschließend rührte man weitere vier Stunden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (DC-Kontrolle: PE/EtOAc = 1:1), erwärmte auf Raumtemperatur und rührte weitere zwei Stunden. Dann wurde die Reaktionslösung mit 100 ml ges. NH_4Cl -Lösung extrahiert. Nach der Phasentrennung extrahierte man die wässrige Phase zweimal mit 100 ml Diethylether, trocknete die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und entfernte anschließend die Lösungsmittel im Vakuum. Nach der Aufreinigung des Rohprodukts durch Flashchromatographie (Laufmittel: PE/ Et_2O = 10:1, 5:1) erhielt man 246 mg der Indanolylmethylsulfoximine **296/epi-296** (17 %) in einem Epimerenverhältnis von 4.5:1 als gelbes Öl. {JK-073, JK-074}



Indanolylmethylsulfoximin **296**:

$R_f = 0.51$ (PE/ Et_2O = 2:1).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 300 K): $\delta = -0.063$, -0.048 (2 x s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.839 (s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.938 (d, 4- H_3), 1.025 (d, 4- H'_3), 2.049 (dqq, 3-H), 2.434 (s, 9- H_3), 2.444 (m, 12-H), 2.884 (m, 13-H), 3.109 (m, 13- H'), 3.016 (d, br, 10-H), 3.038 (ddd, 2-H), 3.199 (m, 12- H'), 3.417 (dd, 1-H), 3.544 (dd, 1- H'), 3.731 (d, br, 10- H'), 7.182 (m, 15-H), 7.219 (m, 16-H), 7.216 (m, 17-H), 7.285 (d, br, 18-H), 7.332 (d, 7- H_2), 7.530 (s, br, OH), 7.888 (d, 6- H_2) ppm.

$J_{1,1'} = 10.0$ Hz, $J_{1,2} = 6.0$ Hz, $J_{1',2} = 7.5$ Hz, $J_{2,3} = 2.9$ Hz, $J_{3,4} = 6.8$ Hz, $J_{3,4'} = 6.9$ Hz, $J_{6,7} = 8.2$ Hz, $J_{10,10'} = 13.3$ Hz, $J_{17,18} = 6.2$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 300 K): $\delta = -5.32$, -5.28 (2 x $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 16.97 (C-4), 18.50 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 19.90 (C-4'), 21.64 (C-9), 26.09 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 29.88 (C-3), 30.13 (C-13), 38.78 (C-12), 60.92 (C-2), 63.42 (C-10), 65.13 (C-1), 81.91 (C-11), 122.99 (C-18), 125.16 (C-16), 126.90 (C-15), 128.76 (C-17), 129.34 (C-6), 130.00 (C-7), 137.93 (C-5), 142.86 (C-19), 144.62 (C-8), 146.61 (C-14) ppm.

Indanolylmethylsulfoximin *epi*-**296**:

$R_f = 0.36$ (PE/ $\text{Et}_2\text{O} = 2:1$).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , 297 K): $\delta = 0.008$, 0.021 (2 x s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.882 (s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.945 (d, 4- H_3), 1.059 (d, 4- H'_3), 2.056 (dq, 3-H), 2.129 (m, 12-H), 2.276 (m, 12- H'), 2.442 (s, 9- H_3), 2.658 (m, 13-H), 2.966 (m, 13- H'), 3.163 (ddd, 2-H), 3.519 (d, 10-H), 3.546 (dd, 1-H), 3.585 (d, 10- H'), 3.637 (dd, 1- H'), 7.174 (m, 15-H), 7.233 (m, 16-H, 17-H), 7.325 (d, 7- H_2), 7.599 (m, 18-H), 7.946 (d, 6- H_2) ppm.

$J_{1,1'} = 9.9$ Hz, $J_{1,2} = 6.8$ Hz, $J_{1',2} = 6.2$ Hz, $J_{2,3} = 3.1$ Hz, $J_{3,4} = 6.9$ Hz, $J_{3,4'} = 7.0$ Hz, $J_{6,7} = 8.3$ Hz, $J_{10,10'} = 13.8$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , 297 K): $\delta = -5.32$, -5.24 (2 x $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 17.86 (C-4), 18.52 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 19.12 (C-4'), 21.66 (C-9), 26.13 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 31.12 (C-3), 29.38 (C-13), 40.98 (C-12), 61.76 (C-2), 64.59 (C-10), 65.33 (C-1), 81.19 (C-11), 124.30 (C-18), 124.83 (C-16), 126.77 (C-15), 128.65 (C-17), 129.62 (C-6), 129.92 (C-7), 137.62 (C-5), 142.47 (C-19), 144.03 (C-8), 145.68 (C-14) ppm.

Indanolylmethylsulfoximin **296**/*epi*-**296**:

ESI-MS (MeOH): m/z (%): 524.3 (14, $[\text{M}+\text{Na}]^+$), 502.3 (27, $[\text{M}]^+$), 392.4 (100).

EI-MS: m/z (%): 458 (1, $[\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{NO}_3\text{SSi}]^+$), 356 (3, $[\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_2\text{S}]^+$), 224 (100).

EI-MS (hochaufgelöst): m/z ber.: 458.2185 $[\text{M}-i\text{Pr}]^+$
gef.: 458.2150 (zulässige Abweichung: ± 0.004)

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3 , 300 K): $\delta = -5.35$, -5.29 (2 x $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 17.13 (C-4), 18.47 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 19.79 (C-4'), 21.64 (C-9), 26.08 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 30.04 (C-3), 45.59 (C-12), 48.52 (C-12'), 61.06 (C-2), 64.25 (C-10), 65.11 (C-1), 80.25 (C-11), 124.60 (C-14'), 125.24 (C-14), 126.69 (C-15'), 126.94 (C-15), 129.38 (C-6), 129.99 (C-7), 137.58 (C-5), 139.77 (C-13), 141.47 (C-13'), 144.61 (C-8) ppm.

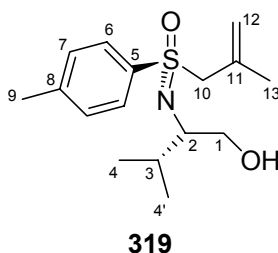
ESI-MS (MeOH): m/z (%): 524.3 (66, $[\text{M}+\text{Na}]^+$), 502.3 (100, $[\text{M}]^+$).

EI-MS: m/z (%): 458 (3, $[\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{NO}_3\text{SSi}]^+$), 356 (59, $[\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_2\text{S}]^+$), 224 (100).

EI-MS (hochaufgelöst): m/z ber.: 458.2185 $[\text{M}-i\text{Pr}]^+$
gef.: 458.2191 (zulässige Abweichung: ± 0.004)

10.4.3 **$[\text{S}_\text{S}, \text{N}(1\text{S})]$ -N-{1-[Hydroxymethyl]-2-methylpropyl}-2-(*para*-tolyl-sulfonimidoylmethyl)-propen **319****

In einem 2 l Dreihalskolben mit Tropftrichter wurden unter Argon 8.536 g Sulfonimidat **23** (35.7 mmol, 1 Äq.) in 300 ml THF gelöst und auf -20°C abgekühlt. Dann tropfte man 340 ml 2-Methyl-2-propenylmagnesiumchlorid-Lösung **317** (146 mmol, 4 Äq.) unter intensivem Rühren innerhalb von drei Stunden hinzu. Dabei verfärbte sich die Reaktionsmischung sofort zitronengelb. Zur Vervollständigung der Reaktion ließ man noch weitere 30 Minuten bei -20°C rühren (DC-Kontrolle: $\text{PE}/\text{Et}_2\text{O} = 1:1$; $R_f(\textbf{23}) = 0.36$; $R_f(\textbf{319}) = 0.08$). Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung unter intensivem Rühren auf 180 ml ges. NH_4Cl -Lösung gegossen. Dabei trat eine sofortige Entfärbung der Reaktionsmischung auf. Nach Trennung der Phasen extrahierte man die wässrige Phase viermal mit 80 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und die wässrige Phase zweimal mit Diethylether zurückextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Man erhielt als Rohprodukt 13.070 g eines gelben Öls, wovon 1.000 g flashchromatographisch aufgereinigt wurden. Man erhielt 713 mg Methallylsulfoximin **319** (89 %) als farbloses Öl. {JK-CMV5}



$R_f = 0.08$ (PE/Et₂O = 1:1).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -16.40$ ($c = 1.00$, DCM).

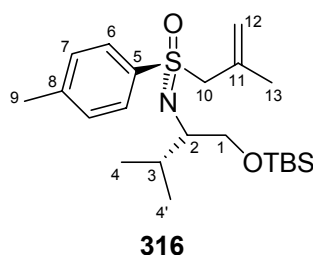
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 297 K): $\delta = 0.965$ (d, 4-H₃), 0.983 (d, 4-H₃'), 1.760 (m, 13-H₃), 1.840 (dq, 3-H), 2.420 (s, 9-H₃), 2.899 (s, br, OH), 3.147 (ddd, 2-H), 3.474 (dd, 1-H), 3.572 (dd, 1-H'), 3.712 (dd, 10-H), 4.011 (d, 10-H'), 4.559 (dd, 12-H_E), 4.926 (dq, 12-H_Z), 7.303 (d, 7-H₂), 7.777 (d, 6-H₂) ppm.

$J_{1,1'} = 10.8$ Hz, $J_{1,2} = 7.7$ Hz, $J_{1',2} = 3.6$ Hz, $J_{2,3} = 5.3$ Hz, $J_{3,4} = 6.8$ Hz, $J_{3,4'} = 6.8$ Hz, $J_{6,7} = 8.4$ Hz, $J_{10,10'} = 13.4$ Hz, $J_{10,12} = 0.6$ Hz, $J_{12,12'} = 1.6$ Hz, $J_{12',13} = 1.5$ Hz.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, 297 K): $\delta = 19.13$ (C-4), 19.68 (C-4'), 21.66 (C-13), 22.90 (C-9), 32.18 (C-3), 63.12 (C-2), 63.53 (C-10), 64.85 (C-1), 120.33 (C-12), 129.44 (C-6), 129.66 (C-7), 134.83 (C-11), 135.03 (C-5), 143.85 (C-8) ppm.

10.4.4 [S_S,N(1S)]-N-{1-[*tert*-Butyl(dimethyl)-silanyl-oxymethyl]-2-methylpropyl}-2-(*para*-tolyl-sulfonimidoylmethyl)-propen **316**

11.90 g des unter 10.4.3 erhaltenen Rohproduktes (ca. 33 mmol) wurden bei Raumtemperatur in 75 ml DCM gelöst und mit 8.092 g TBSCl (53.7 mmol, ca. 1.6 Äq.), 1.024 g DMAP (8.38 mmol, ca. 0.25 Äq.) und 5.301 g Me₂NEt (72.6 mmol, ca. 2.2 Äq.) versetzt. Nach 16 Stunden Rühren bei Raumtemperatur goss man die Mischung auf 15 ml Eiswasser, trennte die organische Phase ab und extrahierte die wässrige Phase dreimal mit 15 ml Diethylether. Nach Vereinigung der organischen Phasen wurden diese mit ges. Natriumchlorid-Lösung extrahiert. Die wässrige Natriumchlorid-Phase extrahierte man zweimal mit Diethylether zurück. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat entfernte man die Lösungsmittel unter vermindertem Druck und erhielt nach flashchromatographischer Aufreinigung (Laufmittel: PE/Et₂O = 10:1, 3:1, 1:2) des Rückstandes 10.861 g Methallylsulfoximin **316** (82 %) in Form farbloser Kristalle. {JK-CMV8}



$R_f = 0.58$ (PE/Et₂O = 1:1).

Schmp.: 52 – 53 °C.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = 31.18$ ($c = 1.01$, DCM).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): $\delta = -0.035$, -0.024 (2 x s, Si(CH₃)₂), 0.851 (s, SiC(CH₃)₃), 0.909 (d, 4-H₃), 0.985 (d, 4-H₃'), 1.821 (s, 13-H₃), 1.995 (dq, 3-H), 2.418 (s, 9-H₃), 3.086 (ddd, 2-H), 3.480 (dd, 1-H), 3.539 (dd, 1-H'), 3.718 (d, 10-H), 3.907 (d, 10-H'), 4.559 (m, br, 12-H_E), 4.924 (m, 12-H_Z), 7.276 (d, 7-H₂), 7.783 (d, 6-H₂) ppm.
 $J_{1,1'} = 9.9$ Hz, $J_{1,2} = 5.9$ Hz, $J_{1',2} = 7.6$ Hz, $J_{2,3} = 3.2$ Hz, $J_{3,4} = 6.8$ Hz, $J_{3,4'} = 6.9$ Hz, $J_{6,7} = 8.3$ Hz, $J_{10,10'} = 13.5$ Hz.

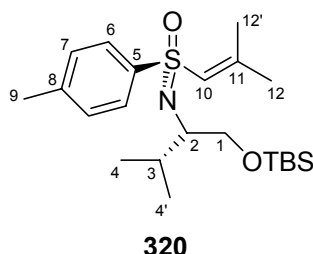
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 300 K): $\delta = -5.29$, -5.21 (2 x Si(CH₃)₂), 16.82 (C-4), 18.47 (SiC(CH₃)₃), 20.14 (C-4'), 21.59 (C-9), 23.02 (C-13), 26.10 (SiC(CH₃)₃), 30.08 (C-3), 61.21 (C-2), 64.79 (C-10), 65.86 (C-1), 120.03 (C-12), 129.38 (C-7), 129.74 (C-6), 134.94 (C-11), 136.29 (C-5), 143.19 (C-8) ppm.

C₂₂H₃₉NO₂SSi (409.70)	ber.:	C 64.49	H 9.59	N 3.42
	gef.:	C 64.22	H 9.46	N 3.36

Von dieser Verbindung wurden Einkristalle erhalten, die sich für die Kristallstrukturanalyse eigneten. Die zugehörigen Strukturdaten sind in Kapitel 11.1 aufgelistet.

10.4.4.1 [S_S,N(1S)]-N-{1-[*tert*-Butyl(dimethyl)-silanyl-oxymethyl]-2-methylpropyl}-1-(*para*-tolyl-sulfonimidoyl)-2-methylprop-1-en 320

Neben dem Methallylsulfoximin **316** konnten 0.98 g des Vinylsulfoximins **320** (7.4 %) als doppelbindungsregioisomeres Nebenprodukt in Form eines farblosen kristallinen Feststoffes isoliert werden. {JK-CMV8}



R_f = 0.50 (PE/Et₂O = 1:1).

Schmp.: 59 – 63 °C.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -53.41$ (*c* = 1.01, DCM).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = -0.069, -0.051 (2 x s, Si(CH₃)₂), 0.833 (s, SiC(CH₃)₃), 0.922 (d, 4-H₃), 0.989 (d, 4-H₃'), 1.840 (d, 12-H_E), 2.003 (d, 12-H'_Z), 2.041 (dqq, 3-H), 2.418 (s, 9-H₃), 3.006 (ddd, 2-H), 3.407 (dd, 1-H), 3.525 (dd, 1-H'), 6.155 (d, 10-H), 7.273 (d, 7-H₂), 7.821 (d, 6-H₂) ppm.

$J_{1,1'} = 9.9$ Hz, $J_{1,2} = 5.4$ Hz, $J_{1',2} = 8.7$ Hz, $J_{2,3} = 3.1$ Hz, $J_{3,4} = 6.8$ Hz, $J_{3,4'} = 6.9$ Hz, $J_{6,7} = 8.3$ Hz, $J_{10,12} = 1.3$ Hz, $J_{10,12'} = 1.2$ Hz.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = -5.31, -5.24 (2 x Si(CH₃)₂), 16.41 (C-4), 18.44 (SiC(CH₃)₃), 19.05 (C-12'_Z), 20.50 (C-4'), 21.54 (C-9), 26.09 (SiC(CH₃)₃), 27.02 (C-12_E), 29.42 (C-3), 60.68 (C-2), 65.80 (C-1), 127.27 (C-10), 128.69 (C-6), 129.52 (C-7), 139.72 (C-5), 142.71 (C-8), 151.88 (C-11) ppm.

EI-MS: *m/z* (%): 410 (1, [M]⁺), 394 (15, [C₂₁H₃₆NO₂SSi]⁺), 366 (100, [C₁₉H₃₂NO₂SSi]⁺), 352 (43, [C₁₈H₃₀NO₂SSi]⁺).

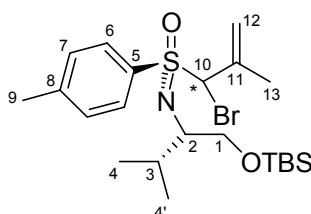
EI-MS (hochaufgelöst): *m/z* ber.: 394.2236 [M – Me]⁺
gef.: 394.2230 (zulässige Abweichung: ±0.002)

$C_{22}H_{39}NO_2SSi$ (409.70)	ber.:	C 64.49	H 9.59	N 3.42
	gef.:	C 64.43	H 9.50	N 3.36

Von dieser Verbindung wurden Einkristalle erhalten, die sich für die Kristallstrukturanalyse eignen. Die zugehörigen Strukturdaten sind in Kapitel 11.2 aufgelistet.

10.4.5 $[S_S, N(1S)]$ -N-{1-[*tert*-Butyl(dimethyl)-silanyl-oxymethyl]-2-methylpropyl}-2-(*para*-tolyl-sulfonimidoyl-bromomethyl)-propen **329/epi-329**

1.962 g Methallylsulfoximin **316** (4.8 mmol, 1.00 Äq) wurden unter Argon in 50 ml abs. Tetrachlorkohlenstoff gelöst und im Argongegenstrom mit 870 mg *N*-Bromsuccinimid (4.9 mmol, 1.02 Äq) und 26 mg Azo-*iso*-butyronitril (0.16 mmol, 0.04 Äq) versetzt. Die Mischung wurde vorsichtig erhitzt, bis die Reaktion ansprang. Der Start der Reaktion zeigte sich durch zusätzliche Wärmeentwicklung (starkes Schäumen). Man erhitzte dann zwei Stunden zum Rückfluss bis das spezifisch schwerere NBS verbraucht war. Das gebildete, unlösliche Succinimid schwamm auf der Oberfläche. Zur Aufarbeitung saugte man die Reaktionsmischung über eine Fritte ab, wusch den Rückstand zweimal mit Tetrachlorkohlenstoff und entfernte anschließend das Lösungsmittel im Vakuum. Man erhielt 2.241 g eines gelben Öls. Durch flashchromatographische Aufreinigung (Laufmittel: PE/Et₂O = 20:1) erhielt man 331 mg der 1-Brom-Methallylsulfoximine **329/epi-329** (14 %) als gelbes Öl. {JK-CMV9}



329/epi-329

1-Brom-methallylsulfoximin **329**:

$R_f = 0.55$ (PE/Et₂O = 2:1).

1H -NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): $\delta = -0.034$, -0.030 (2 x s, Si(CH₃)₂), 0.839 (s, SiC(CH₃)₃), 0.930 (d, 4-H₃), 1.029 (d, 4-H₃'), 1.893 (m, br, 13-H₃), 2.012 (dq, 3-H), 2.424 (s, 9-H₃), 3.360 (ddd, 2-H), 3.537 ("d", 1-H, 1-H'), 4.899 (m, br, 10-H), 4.956 (m, br, 12-H_E), 5.411 (m, br, 12-H_Z), 7.264 (d, 7-H₂), 7.815 (d, 6-H₂) ppm.

$J_{1,2} = 6.7$ Hz, $J_{1',2} = 6.7$ Hz, $J_{2,3} = 3.2$ Hz, $J_{3,4} = 6.8$ Hz, $J_{3,4'} = 6.9$ Hz, $J_{6,7} = 8.3$ Hz.

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3 , 300 K): $\delta = -5.27$, -5.18 (2 x $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 16.89 (C-4), 18.50 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 19.34 (C-13), 20.13 (C-4'), 21.69 (C-9), 26.12 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 30.45 (C-3), 61.42 (C-2), 65.76 (C-1), 72.64 (C-10), 121.61 (C-12), 130.53 (C-7), 129.31 (C-6), 134.80 (C-5), 138.30 (C-11), 143.93 (C-8) ppm.

1-Brom-methallylsulfoximin *epi*-**329**:

$R_f = 0.59$ (PE/Et₂O = 2:1).

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3 , 300 K): $\delta = -0.031$, -0.025 (2 x s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.844 (s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.895 (d, 4-H₃), 0.999 (d, 4-H₃'), 2.031 (m, br, 13-H₃), 1.983 (dq, 3-H), 2.431 (s, 9-H₃), 3.263 (ddd, 2-H), 3.527 ("d", 1-H, 1-H'), 5.105 (m, br, 10-H), 5.165 (m, br, 12-H_E), 5.366 (m, br, 12-H_Z), 7.288 (d, 7-H₂), 7.843 (d, 6-H₂) ppm.

$J_{1,2} = 6.6$ Hz, $J_{1',2} = 6.6$ Hz, $J_{2,3} = 3.3$ Hz, $J_{3,4} = 6.8$ Hz, $J_{3,4'} = 6.9$ Hz, $J_{6,7} = 8.3$ Hz.

1-Brom-methallylsulfoximin **329**/*epi*-**329**:

ESI-MS (MeOH): m/z (%): 509.4 (17, $[\text{M}+\text{Na}]^+$), 485.5 (100, $[\text{M}-4]^+$), 371.5 (4, $[\text{M}-15]^+$).

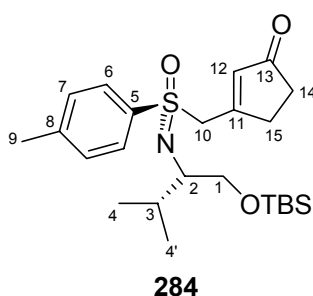
EI-MS: m/z (%): 488 (0.1, $[\text{M}-1]^+$), 474 (1, $[\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{BrNO}_2\text{SSi}]^+$), 444 (1, $[\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{BrNO}_2\text{SSi}]^+$), 432 (3, $[\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{BrNO}_2\text{SSi}]^+$), 354 (2, $[\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}_2\text{SSi}]^+$), 344 (32, $[\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{BrNOSSi}]^+$), 139 (100, $[\text{C}_7\text{H}_7\text{OS}]^+$), 133 (16, $[\text{C}_4\text{H}_6\text{Br}]^+$), 115 (5, $[\text{C}_6\text{H}_{15}\text{Si}]^+$).

EI-MS (hochaufgelöst): m/z ber.: 472.1343 $[\text{M} - \text{Me}]^+$
gef.: 472.1341 (zulässige Abweichung: ± 0.001)

10.4.6 [**S_S**,**N(1S)**]-**N**-{1-[*tert*-Butyl(dimethyl)-silanyl-oxymethyl]-2-methylpropyl}-3-(*para*-tolyl-sulfonimidoylmethyl)-cyclopent-2-enon **284**

In Modifikation einer Literaturvorschrift^[70] legte man in einer Inversapparatur unter Argon in der linken Kammer eine Lösung von 13.944 g Methylsulfoximin **40** (37.7 mmol, 1.0 Äq.) in 60 ml abs. THF und in der rechten Kammer eine Lösung von 6.346 g Isopropoxy-cyclopentenon **289** (45.3 mmol, 1.2 Äq.) in 60 ml abs. Toluol vor. Nach dem Abkühlen der Lösungen auf -78 °C tropfte man über eine Spritze 2.658 g *n*-Butyllithium (~ 2.5 M in Hexan, 41.5 mmol, 1.1 Äq.) zu der Lösung des Methylsulfoximins **40**. Nach 30 Minuten wurde die Reaktionslösung binnen 60 Minuten langsam zur Lösung des Isopropoxy-cyclopentenons **289** in die rechte Kammer getropft, noch weitere 30 Minuten bei

-78 °C gerührt und dann innerhalb von 40 Minuten auf Raumtemperatur erwärmt. Dann gab man die Reaktionslösung unter intensivem Rühren auf 166 ml 0.5 N Schwefelsäure (41.5 mmol, 1.1 Äq.) und emulgierte anschließend die Phasen eine Stunde durch intensives Rühren. Nachdem man die Mischung in 200 ml Diethylether aufgenommen hatte, trennte man die Phasen und wusch die organische Phase mit 100 ml ges. NaHCO₃-Lösung. Die NaHCO₃-Phase wurde dreimal mit 50 ml Diethylether zurückextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen trocknete man über Natriumsulfat und entfernte anschließend die Lösungsmittel im Vakuum. Das Rohprodukt wurde flashchromatographisch aufgereinigt (Laufmittel: PE/Et₂O = 1:1, 1:2, 1:4). Man erhielt 13.510 mg Oxocyclopentenylmethylsulfoximin **284** (80 %) als farbloses Öl. {JK-171, JK-313, JK-391}



$R_f = 0.20$ (PE/Et₂O = 1:3).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -19.9$ ($c = 1.02$, DCM).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): $\delta = 0.005$, 0.012 (2 x s, Si(CH₃)₂), 0.874 (s, SiC(CH₃)₃), 0.920 (d, 4-H₃), 0.992 (d, 4-H'₃), 2.010 (dq, 3-H), 2.376 (m, 14-H, 14-H'), 2.436 (s, 9-H₃), 2.628 (m, 15-H), 2.872 (m, 15-H'), 3.176 (ddd, 2-H), 3.542 (dd, 1-H), 3.579 (dd, 1-H'), 4.107 (d, 10-H), 4.341 (d, 10-H'), 5.785 (m, br, 12-H), 7.307 (d, 7-H₂), 7.785 (d, 6-H₂) ppm.

$J_{1,1'} = 10.0$ Hz, $J_{1,2} = 6.2$ Hz, $J_{1',2} = 7.1$ Hz, $J_{2,3} = 3.2$ Hz, $J_{3,4} = 6.8$ Hz, $J_{3,4'} = 6.9$ Hz, $J_{6,7} = 8.2$ Hz, $J_{10,10'} = 13.2$ Hz.

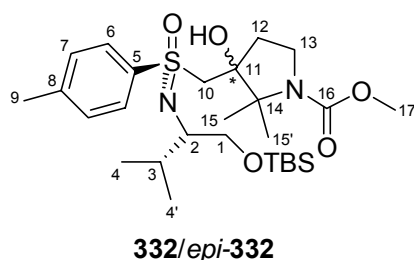
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 300 K): $\delta = -5.31$, -5.22 (2 x Si(CH₃)₂), 16.81 (C-4), 18.46 (SiC(CH₃)₃), 20.23 (C-4'), 21.61 (C-9), 26.07 (SiC(CH₃)₃), 30.19 (C-3), 32.01 (C-15), 35.74 (C-14), 60.02 (C-10), 61.92 (C-2), 65.90 (C-1), 129.28 (C-6), 129.79 (C-7), 168.05 (C-11), 135.62 (C-12), 135.80 (C-5), 144.16 (C-8), 208.71 (C-13) ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2954.7 (s, (C-H_{aliph.})), 2927.6 (m, (C-H_{aliph.})), 2856.0 (m), 1711.4 (s, (C=O)), 1673.7 (w), 1614.1 (m), 1595.2 (w), 1470.0 (w), 1255.0 (s, (N=S=O)), 1181.3 (s), 1132.8 (m), 1101.8 (s, (N=S=O)), 838.0 (s, (Si-O)), 814.9 (w), 776.9 (m), 665.9 (w), 580.2 (w) cm⁻¹.

C₂₄H₃₉NO₃SSi (449.72) ber.: C 64.10 H 8.74 N 3.11
 gef.: C 63.92 H 8.78 N 3.09

10.4.7 [S_S,N(1S)]-N-{1-[*tert*-Butyl(dimethyl)-silanyl-oxymethyl]-2-methylpropyl}-3-hydroxy-2,2-dimethyl-1-methoxy-carbonyl-3-(*para*-tolyl-sulfonimidoylmethyl)-pyrrolidine **332/epi-332**

Unter Argon löste man 570 mg Methylsulfoximin **40** (1.54 mmol, 1.0 Äq.) in 10 ml abs. THF, kühlte die Lösung auf -78 °C und gab dann tropfenweise 131 mg *n*-Butyllithium (~2.5 M in Hexan, 2.04 mmol, 1.3 Äq.) hinzu. Nach 40 Minuten Rühren wurden 380 mg Pyrrolidinon **290a** (2.22 mmol, 1.4 Äq.) zugetropft. Anschließend rührte man noch weitere 50 Minuten bei -78 °C und ließ die Reaktionsmischung langsam auf Raumtemperatur erwärmen. Die Mischung wurde dann in 10 ml Diethylether aufgenommen und mit 20 ml ges. NH₄Cl-Lösung extrahiert. Nach der Phasentrennung extrahierte man die wässrige Phase dreimal mit 20 ml Diethylether, trocknete die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und entfernte anschließend die Lösungsmittel im Vakuum. Nach der Aufreinigung durch Flashchromatographie (Laufmittel: PE/Et₂O = 2:1, 1:1, 1:3) erhielt man 419 mg des Pyrrolidinylmethylsulfoximines *epi*-**332** (50 %) als farbloses Öl. Das Pyrrolidinylmethylsulfoximin **332** (R_f = 0.40; PE/Et₂O = 1:2) verblieb aufgrund von sehr ähnlichen R_f-Werten in einer Mischung mit den nicht umgesetzten Edukten **40** (R_f = 0.41; PE/Et₂O = 1:2) und **290a** (R_f = 0.38; PE/Et₂O = 1:2). {JK-143, JK-147}



Pyrrolidinylmethylsulfoximin *epi*-**332**:

R_f = 0.33 (PE/Et₂O = 1:2).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ = 0.004, 0.019 (2 x s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.879 (s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.889 (d, 4- H_3), 0.969 (d, 4- H'_3), 1.170, 1.235 (2 x s, 15- H_3), 1.498, 1.610 (2 x s, 15- H'_3), 1.716 (m, 12-H), 1.966 (dqq, 3-H), 2.044 (m, 12- H'), 2.456 (s, 9- H_3), 3.114 (m, br, 2-H), 3.299 (d, 10-H), 3.365 (d, 10- H'), 3.404, 3.449 (2 x m, 13-H), 3.498, 3.526 (2 x m, 13- H'), 3.516 (dd, 1-H), 3.604 (dd, 1- H'), 3.639 (s, 17- H_3), 6.875 (s, br, OH), 7.341 (d, 7- H_2), 7.959 (d, 6- H_2) ppm. (Aufgrund von gehinderter Rotation um die Amidbindung wird bei einigen Signalen Signalverdopplung beobachtet.)

$J_{1,1'} = 9.9$ Hz, $J_{1,2} = 7.2$ Hz, $J_{1',2} = 5.7$ Hz, $J_{2,3} = 3.2$ Hz, $J_{3,4} = 7.0$ Hz, $J_{3,4'} = 7.0$ Hz, $J_{6,7} = 8.2$ Hz, $J_{10,10'} = 15.9$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ = -5.31, -5.24 (2 x $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 17.88 (C-4), 18.51 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.90 (C-4'), 20.59, 21.71 (C-15'), 21.66 (C-9), 23.27, 24.23 (C-15), 26.11 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 31.24, 31.30 (C-3), 34.33, 35.04 (C-12), 44.39, 45.08 (C-13), 51.73, 52.05 (C-17), 61.29, 61.39 (C-10), 62.00 (C-2), 65.39, 66.20 (C-1), 66.20, 67.20 (C-14), 80.88, 81.48 (C-11), 129.55 (C-6), 130.04 (C-7), 137.30, 137.43 (C-5), 144.26 (C-8), 155.86, 154.51 (C-16) ppm. (Aufgrund von gehinderter Rotation um die Amidbindung wird bei einigen Signalen Signalverdopplung beobachtet.)

ESI-MS (MeOH): m/z (%): 563.4 (100, $[\text{M}+\text{Na}]^+$), 541.3 (36, $[\text{M}+1]^+$).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3224.6 (s, (OH)), 2922.3 (s, (C- $\text{H}_{\text{aliph.}}$)), 1723.8 (m, (C=O)), 1692.9 (m, (C=O)), 1597.1 (m), 1384.0 (m), 904.1 (w), 780.5 (w) cm^{-1} .

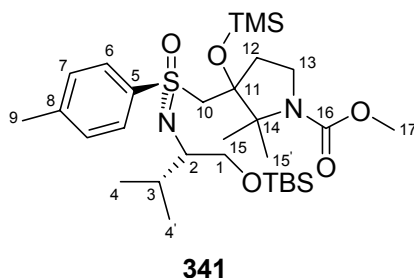
$\text{C}_{27}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_5\text{SSi}$ (540.83)	ber.:	C 59.96	H 8.95	N 5.18
	gef.:	C 59.66	H 8.95	N 5.11

10.4.8 **$[\text{S}_\text{S}, \text{N}(1\text{S})]$ - N -{1-[*tert*-Butyl(dimethyl)-silanyl-oxymethyl]-2-methylpropyl}-2,2-dimethyl-1(5*H*)-methyloxycarbonyl-3-(*para*-tolyl-sulfonimidomethyl)-2*H*-pyrrol 285**

Unter Argon löste man 3.794 g Methylsulfoximin **40** (10.3 mmol, 1.0 Äq.) in 80 ml abs. THF, kühlte die Lösung auf -78°C und gab dann tropfenweise 756 mg *n*-Butyllithium (~ 2.5 M in Hexan, 11.8 mmol, 1.2 Äq.) hinzu. Nach 45 Minuten wurden 2.144 g (12.5 mmol, 1.2 Äq.) Pyrrolidinon **290a** zugetropft. Anschließend rührte man weitere 75 Minuten bei -78°C und ließ die Reaktionsmischung langsam auf Raumtemperatur erwärmen. Die Mischung wurde dann in 40 ml Diethylether aufgenommen und mit 80 ml ges. NH_4Cl -Lösung extrahiert. Nach der Phasentrennung extrahierte man die wässrige Phase dreimal mit 40 ml Diethylether,

trocknete die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und entfernte anschließend die Lösungsmittel im Vakuum. Nach einer Säulenfiltration über Kieselgel (Laufmittel: PE/Et₂O = 1:1, 1:2) erhielt man als Rohprodukt 5.365 g eines hellgelben Öls, welches ohne zusätzliche Aufreinigung weiter umgesetzt wurde.

Das Rohprodukt wurde unter Argon in 70 ml DCM gelöst und mit 195 mg DMAP (1.6 mmol, 0.15 Äq.) und 15 ml Me₂NEt (139 mmol, 14 Äq.) versetzt. Nachdem man die Reaktionsmischung auf 0 °C gekühlt hatte, tropfte man 11.487 g frisch destilliertes TMSCl (106 mmol, 10.5 Äq.) langsam zu, rührte noch 10 Minuten bei 0 °C und erwärmte dann auf Raumtemperatur. Nach fünf Tagen zeigte eine dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle (PE/Et₂O 1:1) vollständigen Umsatz. Man goss die Reaktionsmischung auf 100 ml mit NaHCO₃ ges. Eiswasser und extrahierte nach der Phasentrennung die wässrige Phase zweimal mit Diethylether. Danach konnte man bei einer DC-Kontrolle (PE/Et₂O 1:2) wieder Edukte erkennen. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und anschließend im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Nach der Aufreinigung des Rohprodukts durch Säulenfiltration über Kieselgel (Laufmittel: PE/Et₂O = 5:1, 1:2) erhielt man 532 mg Trimethylsilylether **341** (15 %) (*R*_f = 0.38 (PE/Et₂O = 1:1)). {JK-154, JK-161}

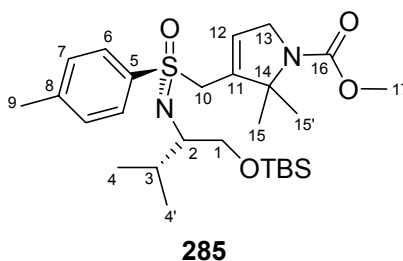


¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 297 K): δ = -0.128, -0.101 (2 x s, Si(CH₃)₂), -0.043, -0.012 (2 x s, Si(CH₃)₃), 0.798 (s, SiC(CH₃)₃), 0.838 (d, 4-H₃), 0.933 (d, 4-H'₃), 1.151, 1.221 (2 x s, 15-H₃), 1.177, 1.282 (2 x s, 15-H'₃), 1.924 (dq, 3-H), 2.412 (s, 9-H₃), 2.434-2.756 (m, 12-H, 12-H'), 2.808 (m, 2-H), 3.173-3.610 (m, 1-H, 1-H', 10-H, 10-H', 13-H, 13-H'), 3.635, 3.681 (2 x s, 17-H₃), 7.298 (d, 7-H₂), 7.755 (d, 6-H₂) ppm. (Aufgrund von gehinderter Rotation um die Amidbindung wird bei einigen Signalen Signalverdopplung beobachtet.)

*J*_{2,3} = 2.8 Hz, *J*_{3,4} = 6.8 Hz, *J*_{3,4'} = 6.9 Hz, *J*_{6,7} = 8.1 Hz.

In einer Inversapparatur wurde unter Argon in der linken Kammer eine Lösung von 503 mg des Silylethers **341** (0.82 mmol, 1.00 Äq.) in 10 ml abs. Toluol vorgelegt. In der rechten Kammer suspendierte man 106 mg Kalium-*tert*-butanolat (98 %, 0.92 mmol, 1.13 Äq.) in

10 ml abs. Toluol. Nach dem Abkühlen der Mischungen auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ tropfte man über eine Spritze 113 mg *n*-Butyllithium ($\sim 2.5\text{ M}$ in Hexan, 1.76 mmol, 2.15 Äq.) zu der Lösung des Silylethers. Nach 135 Minuten wurde die Reaktionsmischung zur Kalium-*tert*-butanolat-Suspension in die rechte Kammer getropft, weitere 135 Minuten bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, anschließend langsam auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Dann wurde die Mischung auf Eis und 20 ml ges. NH_4Cl -Lösung gegossen. Nach der Phasentrennung sättigte man die wässrige Phase mit Natriumchlorid und extrahierte dreimal mit 50 ml Diethylether zurück. Nach der Trocknung der vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat entfernte man die Lösungsmittel im Vakuum. Durch flashchromatographische Aufreinigung (Laufmittel: PE/ Et_2O = 4:1 - 1:2) erhielt man 233 mg Azacyclopentenylmethoxysulfoximin **285** (54 %) als farbloses Öl, das sich binnen Stunden gelb färbt. {JK-172}



$R_f = 0.27$ (PE/ Et_2O = 1:1).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -8.3$ ($c = 0.3$, DCM).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{Cl}_2\text{DCCDCl}_2$, 393 K): $\delta = -0.058$, -0.050 (2 x s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.834 (s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.898 (d, 4- H_3), 0.953 (d, 4- H'_3), 1.152 (s, 15- H_3), 1.283 (s, 15- H'_3), 1.935 (dq, 3- H), 2.375 (s, 9- H_3), 3.081 (ddd, 2- H), 3.473 (dd, 1- H), 3.518 (dd, 1- H'), 3.660 (d, 10- H), 3.623 (s, 17- H_3), 3.827 (d, 10- H'), 4.052 (m, 13- H , 13- H'), 5.921 (m, 12- H), 7.236 (d, 7- H_2), 7.755 (d, 6- H_2) ppm.

$J_{1,1'} = 10.0\text{ Hz}$, $J_{1,2} = 6.8\text{ Hz}$, $J_{1',2} = 5.9\text{ Hz}$, $J_{2,3} = 3.7\text{ Hz}$, $J_{3,4} = 6.8\text{ Hz}$, $J_{3,4'} = 6.9\text{ Hz}$, $J_{6,7} = 8.2\text{ Hz}$, $J_{10,10'} = 15.2\text{ Hz}$.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{Cl}_2\text{DCCDCl}_2$, 393 K): $\delta = -5.16$, -5.11 (2 x $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 17.51 (C-4), 18.44 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 20.01 (C-4'), 21.40 (C-9), 23.97 (br, C-15), 24.16 (br, C-15'), 26.20 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 30.98 (C-3), 51.19 (C-17), 53.13 (C-13), 55.19 (C-10), 61.91 (C-2), 68.28 (br, C-14), 66.38 (C-1), 124.33 (C-12), 129.52 (C-6), 129.62 (C-7), 136.02 (C-11), 138.52 (C-5), 143.37 (C-8), 154.40 (br, C-16) ppm.

ESI-MS (MeOH): m/z (%): 545 (100, $[M+Na]^+$), 522 (4, $[M]^+$).

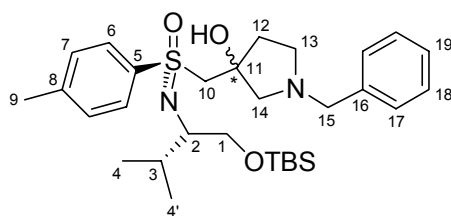
EI-MS: m/z (%): 391 (34, $[C_{21}H_{31}N_2O_3S]^+$), 377 (57, $[C_{20}H_{29}N_2O_3S]^+$), 168 (100, $[C_9H_{14}NO_2]^+$), 139 (91, $[C_7H_7OS]^+$), 91 (60, $[C_7H_7]^+$).

EI-MS (hochaufgelöst): m/z ber.: 377.1899 $[M - C_7H_{17}OSi]^+$
gef.: 377.1931 (zulässige Abweichung: ± 0.005)

10.4.9 **$[S_S, N(1S)]$ - N -{1-[*tert*-Butyl(dimethyl)-silanyl-oxymethyl]-2-methylpropyl}-1-benzyl-3-hydroxy-3-(*para*-tolyl-sulfonimidoyl-methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-pyrrol^[263] 344/*epi*-344**

In einer Inversapparatur legte man unter Argon in der linken Kammer 4.600 g Methylsulfoximin **40** (12.45 mmol, 1 Äq.) in 40 ml abs. THF vor. In der rechten Kammer löste man 2.456 g *N*-Benzylpyrrolidin-3-on (13.74 mmol, 1.1 Äq.) in 60 ml abs. THF. Nach dem Abkühlen der Lösungen auf -78°C gab man 837 mg *n*-Butyllithium (~ 2.5 M in Hexan, 13.07 mmol, 1.05 Äq.) über eine Spritze zur Methylsulfoximin-Lösung. Nach 30 Minuten Reaktionszeit tropfte man die gelbe Lösung des Anions in zwei Stunden zu der *N*-Benzylpyrrolidin-3-on-Lösung und rührte die Mischung anschließend 50 Minuten bei -78°C . Bei dieser Temperatur gab man unter kräftigem Rühren 100 ml ges. NaHCO_3 -Lösung zu und ließ dann unter Rühren auf Raumtemperatur erwärmen. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach einer Flashchromatographie (Laufmittel: PE/ Et_2O + 1 % Me_2NEt = 3:1, 2:1, 1:2) erhielt man 4.117 g der Pyrrolidinylmethylsulfoximine **344**/*epi*-**344** (61 %) als gelbes Öl.

{JK-378, JK-390}



344/*epi*-344

Pyrrolidinylmethylsulfoximin **344**:

$R_f = 0.21$ (PE/ Et_2O + 1 % Me_2NEt = 1:2).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = -0.090, -0.069 (2 x s, Si(CH₃)₂), 0.818 (s, SiC(CH₃)₃), 0.878 (d, 4-H₃), 0.977 (d, 4-H'₃), 1.990 (m, 3-H), 2.209 (m, 12-H), 2.428 (s, 9-H₃), 2.523 (d, 14-H), 2.658 (d, 14-H'), 2.660 (m, 12-H'), 2.700 (m, 13-H), 2.888 (m, 13-H'), 2.964 (m, 2-H), 3.257 (d, 10-H), 3.352 (dd, 1-H), 3.480 (dd, 1-H'), 3.546 (d, 10-H'), 3.596 (d, 15-H), 3.659 (d, 15-H'), 7.219 (m, 19-H), 7.267 (m, 17-H₂, 18-H₂), 7.307 (d, 7-H₂), 7.827 (d, 6-H₂) ppm.

$J_{1,1'} = 10.0$ Hz, $J_{1,2} = 6.2$ Hz, $J_{1',2} = 7.4$ Hz, $J_{2,3} = 3.0$ Hz, $J_{3,4} = 6.9$ Hz, $J_{3,4'} = 7.0$ Hz, $J_{6,7} = 8.3$ Hz, $J_{10,10'} = 13.6$, $J_{14,14'} = 10.3$ Hz, $J_{15,15'} = 12.9$ Hz.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = -5.40, -5.34 (2 x Si(CH₃)₂), 17.03 (C-4), 18.42 (SiC(CH₃)₃), 19.66 (C-4'), 21.59 (C-9), 26.04 (SiC(CH₃)₃), 29.95 (C-3), 38.19 (C-12), 53.53 (C-13), 60.18 (C-15), 60.88 (C-2), 65.02 (C-1), 64.98 (C-10), 67.44 (C-14), 78.02 (C-11), 127.19 (C-19), 128.34 (C-17), 128.96 (C-18), 129.30 (C-6), 129.91 (C-7), 137.60 (C-5), 138.31 (C-16), 144.05 (C-8) ppm.

Pyrrolidinylmethylsulfoximin *epi*-**344**:

$R_f = 0.12$ (PE/Et₂O + 1 % Me₂NEt = 1:2).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = -0.087, -0.068 (2 x s, Si(CH₃)₂), 0.819 (s, SiC(CH₃)₃), 0.845 (d, 4-H₃), 0.917 (d, 4-H'₃), 1.686 (m, 12-H), 1.958 (m, 3-H), 2.010 (m, 12-H'), 2.433 (s, 9-H₃), 2.490 (m, 13-H), 2.728 (m, 13-H'), 2.955 (m, 2-H), 2.982 (d, 14-H), 3.202 (d, 10-H), 3.237 (d, 14-H'), 3.349 (dd, 1-H), 3.477 (dd, 1-H'), 3.597 (d, 10-H'), 3.628 (d, 15-H), 3.740 (d, 15-H'), 7.221 (m, 19-H), 7.282 (d, 17-H₂), 7.318 (d, 7-H₂), 7.319 (m, 18-H₂), 7.847 (d, 6-H₂) ppm.

$J_{1,1'} = 10.0$ Hz, $J_{1,2} = 6.2$ Hz, $J_{1',2} = 7.4$ Hz, $J_{2,3} = 3.0$ Hz, $J_{3,4} = 6.9$ Hz, $J_{3,4'} = 7.0$ Hz, $J_{6,7} = 8.3$ Hz, $J_{10,10'} = 13.6$, $J_{14,14'} = 10.7$ Hz, $J_{15,15'} = 13.0$ Hz, $J_{17,18} = 6.3$ Hz.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = -5.38, -5.33 (2 x Si(CH₃)₂), 17.00 (C-4), 18.43 (SiC(CH₃)₃), 19.62 (C-4'), 21.61 (C-9), 26.05 (SiC(CH₃)₃), 29.94 (C-3), 41.07 (C-12), 51.95 (C-13), 60.35 (C-15), 60.89 (C-2), 65.05 (C-1), 65.12 (C-10), 65.66 (C-14), 77.81 (C-11), 127.01 (C-19), 128.27 (C-17), 128.99 (C-18), 129.34 (C-6), 129.92 (C-7), 137.62 (C-5), 138.77 (C-16), 144.04 (C-8) ppm.

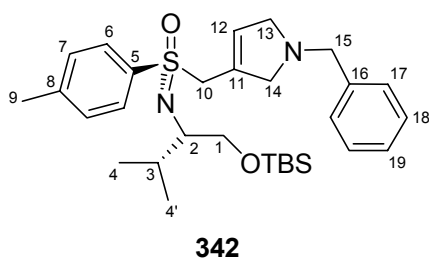
Pyrrolidinylmethylsulfoximine **344**/*epi*-**344**:

C₃₀H₄₈N₂O₃SSi (544.87)	ber.:	C 66.13	H 8.88	N 5.14
	gef.:	C 66.21	H 8.96	N 5.13

10.4.10 [S_S,N(1S)]-N-{1-[*tert*-Butyl(dimethyl)-silanyl-oxymethyl]-2-methylpropyl}-1-benzyl-3-(*para*-tolyl-sulfonimidoylmethyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol^[263] **342**

Unter Argon löste man 4.117 g der Pyrrolidinylmethylsulfoximine **344/epi-344** (7.56 mmol, 1.0 Äq.) in 75 ml abs. DCM und gab 46 mg Dimethylaminopyridin (0.38 mmol, 0.05 Äq.) und 884 mg Me₂NEt (12.09 mmol, 1.6 Äq.) zu der Lösung. Anschließend kühlte man die Reaktionsmischung auf 0 °C ab und tropfte 1.038 g Trimethylsilylchlorid (9.55 mmol, 1.26 Äq.) zu. Nach Beendigung der Zugabe rührte man die Mischung noch eine Minute bei 0 °C und 18 Stunden bei Raumtemperatur. Die Reaktionslösung wurde dann unter kräftigem Rühren auf 75 ml Eiswasser gegeben. Nach dem Erwärmen auf Raumtemperatur trennte man die Phasen und extrahierte die wässrige Phase dreimal 50 ml Diethylether zurück. Die vereinigten organischen Phasen trocknete man über Natriumsulfat und entfernte das Lösungsmittel im Vakuum. Man erhielt die Silylether in Form eines hellbraunen Öls, welches ohne Aufreinigung weiter umgesetzt wurde.

In einer Inversapparatur legte man unter Argon in der linken Kammer 20 ml abs. Toluol vor. In der rechten Kammer suspendierte man 774 mg Kalium-*tert*-butanolat (6.48 mmol, 1.0 Äq.)^[264] in 30 ml abs. Toluol. Nach dem Abkühlen der Mischungen auf -78 °C gab man über eine Spritze jeweils 436 mg *n*-Butyllithium (~2.5 M in Hexan, 6.81 mmol, 1.05 Äq.) zu den beiden Reaktionsmischungen. 3.999 g der rohen Silylether (theoretisch 6.48 mmol, 1.0 Äq.) wurden unter Argon in 20 ml abs. Toluol gelöst und zur *n*-Butyllithium-Lösung in die linke Kammer getropft, worauf sich die Reaktionsmischung rotbraun färbte. Nach 50 Minuten Reaktionszeit tropfte man diese Reaktionsmischung zur Schlosser-Lochmann-Base in die rechte Kammer. Anschließend beließ man die Mischung noch 15 Minuten bei -78 °C, erwärmte auf Raumtemperatur und rührte 3.5 Stunden bei dieser Temperatur. Dann wurde die Mischung mit 70 ml ges. NaHCO₃-Lösung extrahiert. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase dreimal mit 50 ml Diethylether zurückextrahiert. Nach der Trocknung der vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat entfernte man das Lösungsmittel im Vakuum. Durch flashchromatographische Aufreinigung (Laufmittel: PE/Et₂O + 1 % Me₂NEt = 1:1, 1:2) erhielt man 2.079 g Azacyclopentenylmethylsulfoximin **342** (52 % über 2 Stufen) als gelben Feststoff. {JK-385, JK-389, JK-396, JK-405}



$R_f = 0.10$ (PE/Et₂O + 1 % Me₂NEt = 1:2).

Schmp.: 59°C.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -11.2$ ($c = 1$, DCM).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): $\delta = -0.045$, -0.034 (2 x s, Si(CH₃)₂), 0.841 (s, SiC(CH₃)₃), 0.895 (d, 4-H₃), 0.971 (d, 4-H'₃), 1.981 (dqq, 3-H), 2.422 (s, 9-H₃), 3.077 (ddd, 2-H), 3.339 (d, 14-H), 3.358 (m, 13-H), 3.423 (m, 13-H'), 3.460 (dd, 1-H), 3.516 (d, 14-H'), 3.523 (dd, 1-H'), 3.710 (d, 15-H, 15-H'), 3.822 (d, 10-H), 4.007 (d, 10-H'), 5.474 ("s", br, 12-H), 7.224 (m, 19-H), 7.280 (m, 17-H₂, 18-H₂), 7.279 (d, 7-H₂), 7.772 (d, 6-H₂) ppm.

$J_{1,1'} = 10.0$ Hz, $J_{1,2} = 5.9$ Hz, $J_{1',2} = 7.6$ Hz, $J_{2,3} = 3.2$ Hz, $J_{3,4} = 6.8$ Hz, $J_{3,4'} = 7.0$ Hz, $J_{6,7} = 8.2$ Hz, $J_{10,10'} = 13.9$, $J_{14,14'} = 10.1$ Hz, $J_{15,15'} = 2.1$ Hz.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 300 K): $\delta = -5.27$, -5.19 (2 x Si(CH₃)₂), 16.81 (C-4), 18.49 (SiC(CH₃)₃), 20.19 (C-4'), 21.62 (C-9), 26.12 (SiC(CH₃)₃), 30.05 (C-3), 57.82 (C-10), 60.07 (C-13), 60.40 (C-15), 61.30 (C-2), 61.82 (C-14), 65.83 (C-1), 127.05 (C-19), 128.40 (C-17), 128.71 (C-18), 129.49 (C-6), 129.56 (C-7), 130.28 (C-11), 131.01 (C-12), 136.59 (C-5), 139.41 (C-16), 143.38 (C-8) ppm.

EI-MS: m/z (%): 526 (1, [M]⁺), 381 (2, [C₂₃H₂₉N₂O₃S]⁺), 171 (32, [C₁₂H₁₃N]⁺), 139 (100, [C₇H₇OS]⁺), 91 (39, [C₇H₇]⁺).

EI-MS (hochaufgelöst): m/z ber.: 526.3049
gef.: 526.3027 (zulässige Abweichung: ± 0.003)

C₃₀H₄₆N₂O₂SSi (526.85)	ber.:	C 68.39	H 8.80	N 5.32
	gef.:	C 68.01	H 8.72	N 5.21

10.5 Darstellung von Azabicyclen

10.5.1 AAV-05: Allgemeine Arbeitsvorschriften zur Synthese von Azabicyclen

10.5.1.1 AAV-05.1: γ -Hydroxyalkylierung an Cyclopentenylmethoxysulfoximin

In eine Lösung des Cyclopentenylsulfoximins (1.0 Äq.) in abs. Toluol (8 ml/mmol) injizierte man unter Argon bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ *n*-Butyllithium-Lösung ($\sim 2.5\text{ M}$ in Hexan, 1.1 - 1.24 Äq.) und nach 15 Minuten Reaktionszeit Chlorotris(isopropoxy)titan (1 M in Hexan, 1.2 - 1.35 Äq.). Nach weiteren 15 Minuten bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt und 60 Minuten gerührt. Anschließend gab man bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ eine Lösung des Aminoaldehyds (1.2 - 1.35 Äq.) in abs. THF (1 ml/mmol) über eine Spritze zu. Danach rührte man bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis man bei dünnschichtchromatographischen Reaktionskontrollen keinen weiteren Umsatz mehr erkennen konnte (2 - 3 h).

10.5.1.2 AAV-05.2: Aufarbeitung mit Hydrazin

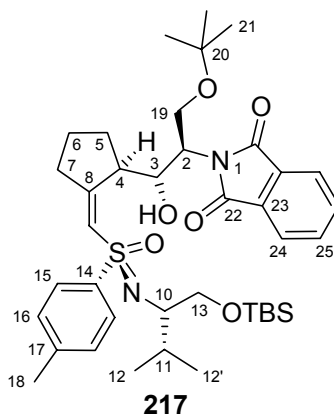
Die nach AAV-05.1 erhaltene Reaktionslösung wurde nach dem Abkühlen auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit einem Gemisch von Hydrazinhydrat-Lösung (80%ig in Wasser, 10.0 Äq.) und Ethanol (1 ml pro ml der Hydrazinhydrat-Lösung) versetzt und dann 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung in Diethylether (30 ml/mmol) aufgenommen und der bei der Reaktion mit dem Hydrazin entstandene Niederschlag abfiltriert. Den Niederschlag wusch man noch mehrfach mit Diethylether. Die vereinigten Filtrate wurden nach dem Trocknen über Natriumsulfat im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie oder Kristallisation aufgereinigt. Man erhielt die Azabicyclen als farblose/hellgelbe Schäume oder Festkörper.

10.5.2 Versuche zur Synthese von bicyclischen Kernen potentieller NK1-Antagonisten

10.5.2.1 (-)-2-[*S_S*,*N*(1*S*),1*S*,2*R*)]-3-*tert*-Butoxy-1-hydroxy-1-((*R,Z*)-2-(*N*-{1-[*tert*-Butyl(dimethyl)-silanyl-oxymethyl]-2-methylpropyl}-*para*-tolyl-sulfonimidoyl-methylen)-cyclopentyl)propan-2-yl)isoindolin-1,3-dion **217**

Nach AAV-05.1 wurde 1.000 g Cyclopentenylsulfoximin **45** (2.29 mmol, 1.00 Äq.) mit 162 mg *n*-Butyllithium ($\sim 2.5\text{ M}$ in Hexan, 2.52 mmol, 1.10 Äq.), 2.8 ml Chlorotris(isopropoxy)titan (1 M in Hexan, 2.75 mmol, 1.20 Äq.) und 779 mg (*R*)-*O-tert*-Butyl-*N*-phthalserinal *ent*-**185** (2.79 mmol, 1.23 Äq.) umgesetzt.

Nach 2.5 Stunden bei 0 °C wurde Reaktionslösung in 50 ml Diethylether aufgenommen und mit 90 ml ges. (NH₄)₂CO₃-Lösung 30 Minuten emulgiert. Die dabei entstandenen klaren Phasen wurden voneinander getrennt, und dreimal mit 45 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden nach dem Trocknen über Natriumsulfat im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Die Aufreinigung des Rohprodukts erfolgte mittels Flashchromatographie (Laufmittel: PE/Et₂O = 2:1, 1:1, 1:2). Man erhielt 1.048 g des γ -Hydroxyalkylierungsproduktes **217** (64 %) als farblosen Schaum. {JK-423}



$R_f = 0.22$ (PE/Et₂O = 1:1).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -148.8$ ($c = 1.01$, DCM).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): $\delta = -0.068$, -0.052 (2 x s, Si(CH₃)₂), 0.819 (s, SiC(CH₃)₃), 0.850 (d, 12-H₃), 0.895 (d, 12-H'₃), 1.123 (s, 21-H₉), 1.589 (m, 6-H), 1.589 (m, 5-H), 1.779 (m, 6-H'), 1.817 (m, 5-H'), 1.947 (dqq, 11-H), 2.321 (m, 7-H), 2.322 (s, 18-H₃), 2.652 (m, 7-H'), 2.973 (ddd, 10-H), 3.346 (dd, 13-H), 3.391 (m, br, 4-H), 3.450 (dd, 13-H'), 3.699 (m, br, 3-H), 3.987 (dd, 19-H), 4.122 (dd, 19-H'), 4.545 (m, 2-H), 6.253 (m, br, 9-H), 7.033 (d, 16-H₂), 7.383 (d, 15-H₂) ppm.

$J_{2,19} = 6.1$ Hz, $J_{2,19'} = 8.1$ Hz, $J_{10,11} = 3.2$ Hz, $J_{10,13} = 5.4$ Hz, $J_{10,13'} = 8.7$ Hz, $J_{11,12} = 6.7$ Hz, $J_{11,12'} = 6.9$ Hz, $J_{13,13'} = 10.0$ Hz, $J_{15,16} = 8.3$ Hz, $J_{19,19'} = 9.3$ Hz.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 300 K): $\delta = -5.28$, -5.36 (2 x Si(CH₃)₂), 16.38 (C-12), 18.46 (SiC(CH₃)₃), 20.53 (C-12'), 21.19 (C-6), 21.49 (C-18), 26.11 (SiC(CH₃)₃), 27.67 (C-21), 29.24 (C-11), 29.69 (C-5), 33.97 (C-7), 44.88 (C-4), 55.98 (C-2), 60.17 (C-19), 60.69 (C-10), 65.72 (C-13), 71.87 (C-3), 73.28 (C-20), 125.15 (C-9), 162.80 (C-8), 128.18 (C-15), 129.41 (C-16), 139.34 (C-14), 142.69 (C-17) ppm.

ESI-MS (MeOH): m/z (%): 733.5 (8, $[M+Na]^+$), 711.5 (100, $[M]^+$).

EI-MS: m/z (%): 695.9 (1, $[C_{38}H_{55}N_2O_6SSi]^+$), 667.8 (1, $[C_{36}H_{51}N_2O_6SSi]^+$), 653.8 (1, $[C_{35}H_{49}N_2O_6SSi]^+$), 565.8 (21, $[C_{32}H_{41}N_2O_5S]^+$), 464.7 (3, $[C_{25}H_{42}NO_3SSi]^+$), 139.1 (100, $[C_7H_7OS]^+$).

EI-MS (hochaufgelöst): m/z ber.: 695.3550 $[M-Me]^+$
gef.: 695.3556 (zulässige Abweichung: ± 0.003)

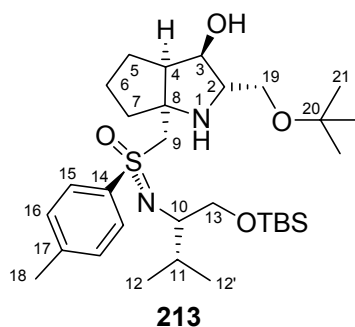
IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3460.3 (w, (O-H)), 2957.6 (s, (C-H_{aliph.})), 2929.3 (s, (C-H_{aliph.})), 2869.7 (m), 1777.1 (m, (C=O)), 1714.5 (s, (C=O)), 1629.6 (w), 1596.1 (w), 1469.6 (m), 1383.0 (s), 1365.0 (s), 1251.3 (s, (N=S=O)), 1232.5 (s), 1195.9 (m), 1102.1 (s, (N=S=O)), 1027.6 (m), 837.1 (s, (Si-O)), 814.0 (m), 777.7 (m), 718.8 (m), 665.3 (m) cm^{-1} .

C₃₉H₅₈N₂O₆SSi (711.04) ber.: C 65.88 H 8.22 N 3.94
gef.: C 65.80 H 8.27 N 3.78

10.5.2.2 (-)-[S₅,N(1S),2S,3R,3aR,6aS)]-N-{1-[*tert*-Butyl(dimethyl)-silanyloxy-methyl]-2-methylpropyl}-2-*tert*-butoxymethyl-octahydro-6a-(*para*-tolyl-sulfonimidoylmethyl)-cyclopenta[*b*]pyrrol-3-ol^[68] **213**

Nach AAV-05.1 setzte man 1.000 g Cyclopentenylsulfoximin **45** (2.29 mmol, 1.00 Äq.) mit 162 mg *n*-Butyllithium (~2.5 M in Hexan, 2.52 mmol, 1.10 Äq.), 2.8 ml Chlorotris-(isopropoxy)titan (1 M in Hexan, 2.75 mmol, 1.20 Äq.) und 767 mg (*S*)-*O*-*tert*-Butyl-*N*-phthalserinal **185** (2.79 mmol, 1.21 Äq.) um.

Nach drei Stunden bei 0 °C wurde die Reaktionslösung nach AAV-05.2 mit 1.3 ml Hydrazinhydrat-Lösung (80%ig in Wasser, 20.7 mmol, 9 Äq.) umgesetzt. Das ölige Rohprodukt wurde durch Umkristallisation aus Diethylether aufgereinigt. Hierzu löste man es zuerst in der Siedehitze in möglichst wenig Diethylether und kristallisierte langsam zuerst bei Raumtemperatur dann bei -27 °C aus. Man erhielt 683 mg Bicyclus **213** (51 %) als hellgelben Feststoff. {JK-415}



$R_f = 0.11$ (PE/Et₂O = 1:3).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 300 K): $\delta = -0.081$, -0.057 (2 x s, Si(CH₃)₂), 0.828 (s, SiC(CH₃)₃), 0.882 (d, 12-H₃), 0.957 (d, 12-H'₃), 1.180 (s, 21-H₉), 1.504 (m, 6-H), 1.613 (m, 5-H), 1.714 (m, 6-H'), 1.813 (m, 7-H), 1.892 (m, 7-H'), 1.918 (m, 5-H'), 1.956 (dq, 11-H), 2.425 (s, 18-H₃), 2.849 (m, 4-H), 2.888 (ddd, 10-H), 2.973 (ddd, 2-H), 3.201 (d, 9-H), 3.220 (dd, 19-H), 3.368 (dd, 13-H), 3.481 (dd, 13-H'), 3.601 (d, 9-H'), 3.615 (dd, 19-H'), 4.046 (dd, 3-H), 7.289 (d, 16-H₂), 7.784 (d, 15-H₂) ppm.

$J_{2,3} = 8.6$ Hz, $J_{2,19} = 8.4$ Hz, $J_{2,19'} = 4.9$ Hz, $J_{3,4} = 8.6$ Hz, $J_{9,9'} = 14.0$ Hz, $J_{10,11} = 3.1$ Hz, $J_{10,13} = 6.0$ Hz, $J_{10,13'} = 7.8$ Hz, $J_{11,12} = 6.8$ Hz, $J_{11,12'} = 7.0$ Hz, $J_{13,13'} = 10.0$ Hz, $J_{15,16} = 8.2$ Hz, $J_{19,19'} = 8.1$ Hz.

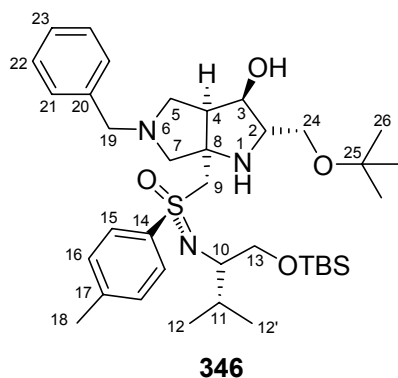
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, 300 K): $\delta = -5.33$, -5.27 (2 x Si(CH₃)₂), 17.22 (C-12), 18.43 (SiC(CH₃)₃), 19.89 (C-12'), 21.55 (C-18), 25.96 (C-5), 26.07 (SiC(CH₃)₃), 26.11 (C-6), 27.49 (C-21), 29.93 (C-11), 43.34 (C-7), 49.95 (C-4), 61.47 (C-10), 61.55 (C-2), 65.30 (C-19), 65.36 (C-13), 65.50 (C-9), 71.38 (C-8), 78.25 (C-3), 129.17 (C-15), 129.68 (C-16), 73.44 (C-20), 138.38 (C-14), 143.21 (C-17) ppm.

Die weiteren analytischen Daten entsprachen den Literaturdaten.^[68]

10.5.3 Synthese Westseiten-funktionalisierter Azabicyclen

10.5.3.1 (+)-[S_S,N(1S),2S,3R,3aR,6aR]-N-{1-[*tert*-Butyl(dimethyl)-silanyloxy-methyl]-2-methylpropyl}-5-benzyl-2-*tert*-butoxymethyl-6a-(*para*-tolyl-sulfonimidoylmethyl)octahydro-pyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-3-ol^[263] **346**

Nach AAV-05.1 setzte man 352 mg Azacyclopentenylmethyloximin **342** (0.66 mmol, 1.00 Äq.) mit 54 mg *n*-Butyllithium (~2.5 M in Hexan, 0.84 mmol, 1.24 Äq.), 0.91 ml Chlorotris(isopropoxy)titan (1 M in Hexan, 0.92 mmol, 1.35 Äq.) und 252 mg (*S*)-*O-tert*-Butyl-*N*-phthalserinal **185** (0.92 mmol, 1.35 Äq.) um. Nach drei Stunden bei 0 °C wurde die Reaktionslösung nach AAV-05.2 mit 0.42 ml Hydrazinhydrat-Lösung (80%ig in Wasser, 6.83 mmol, 10.1 Äq.) umgesetzt. Das ölige Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie (Laufmittel: PE/Et₂O + 1 % Me₂NEt = 1:1, 1:3) aufgereinigt. Man erhielt dadurch 145 mg Bicyclus **346** (32 %) als farblosen Schaum. {JK-414}



$R_f = 0.10$ (PE/Et₂O + 1 % Me₂NEt = 1:2).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +30.7$ ($c = 0.75$, DCM).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): $\delta = -0.075$, -0.054 (2 x s, Si(CH₃)₂), 0.831 (s, SiC(CH₃)₃), 0.868 (d, 12-H₃), 0.938 (d, 12-H'₃), 1.107 (s, 26-H₉), 1.948 (m, 11-H), 2.321 (dd, 5-H), 2.419 (s, 18-H₃), 2.563 (d, 7-H), 2.671 (ddd, 4-H), 2.884 (d, 7-H'), 2.920 (ddd, 10-H), 2.961 (dd, 5-H'), 3.180 (dd, 24-H), 3.256 (ddd, 2-H), 3.354 (dd, 24-H'), 3.377 (dd, 13-H), 3.488 (dd, 13-H'), 3.531 ("s", br, 19-H₂), 3.552 (d, 9-H), 3.606 (d, 9-H'), 3.964 (dd, 3-H), 7.278 (d, 16-H₂), 7.285 (m, 21-H₂, 22-H₂, 23-H), 7.789 (d, 15-H₂) ppm.

$J_{2,3} = 4.7$ Hz, $J_{2,24} = 6.0$ Hz, $J_{2,24'} = 4.7$ Hz, $J_{3,4} = 7.6$ Hz, $J_{4,5} = 6.5$ Hz, $J_{4,5'} = 2.6$ Hz, $J_{5,5'} = 9.6$ Hz, $J_{7,7'} = 10.4$ Hz, $J_{9,9'} = 13.9$ Hz, $J_{10,11} = 2.9$ Hz, $J_{11,12} = 6.8$ Hz, $J_{11,12'} = 7.0$ Hz, $J_{10,13} = 5.9$ Hz, $J_{10,13'} = 7.7$ Hz, $J_{13,13'} = 10.0$ Hz, $J_{15,16} = 8.3$ Hz, $J_{24,24'} = 8.5$ Hz.

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ = -5.28, -5.22 (2 x $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 17.12 (C-12), 18.48 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 19.92 (C-12'), 21.58 (C-18), 26.11 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 27.49 (C-26), 29.99 (C-11), 51.65 (C-4), 53.86 (C-5), 59.82 (C-19), 61.24 (C-10), 64.73 (C-24), 65.56 (C-13), 65.84 (C-9), 66.42 (C-2), 68.21 (C-7), 70.22 (C-8), 73.16 (C-25), 76.76 (C-3), 127.22 (C-23), 128.44 (C-21), 128.88 (C-22), 129.33 (C-15), 129.65 (C-16), 138.37 (C-20), 138.59 (C-14), 143.26 (C-17) ppm.

ESI-MS (CHCl_3 , MeOH): m/z (%): 710.5 (8, $[\text{M}+\text{K}]^+$), 694.5 (100, $[\text{M}+\text{Na}]^+$), 317.4 (9, $[\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_2]^+$).

EI-MS: m/z (%): 671 (3, $[\text{M}]^+$), 317 (37, $[\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_2]^+$), 139 (65, $[\text{C}_7\text{H}_7\text{OS}]^+$), 91 (100, $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$).

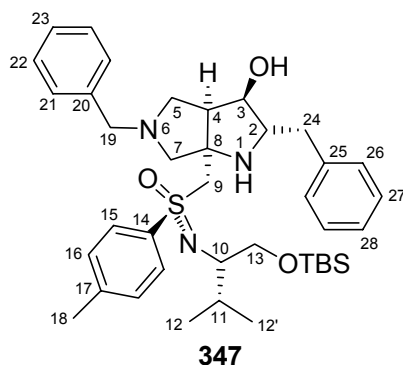
EI-MS (hochaufgelöst): m/z ber.: 671.4152
gef.: 671.4145 (zulässige Abweichung: ± 0.003)

$\text{C}_{37}\text{H}_{61}\text{N}_3\text{O}_4\text{SSi}$ (672.05) ber.: C 66.13 H 9.15 N 6.25
gef.: C 66.20 H 9.09 N 6.20

10.5.3.2 (+)-[*S*,*N*(1*S*),2*S*,3*R*,3*aR*,6*aR*]-*N*-(1-[*tert*-Butyl(dimethyl)-silanyloxy-methyl]-2-methylpropyl)-2,5-dibenzyl-6*a*-(*para*-tolyl-sulfonimidoyl-methyl)octahydro-pyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-3-ol^[263] **347**

Nach AAV-05.1 wurden 360 mg Azacyclopentenylmethyloximin **342** (0.66 mmol, 1.00 Äq.) mit 52 mg *n*-Butyllithium (~ 2.5 M in Hexan, 0.818 mmol, 1.24 Äq.), 0.89 ml Chlorotris(isopropoxy)titan (1 M in Hexan, 0.89 mmol, 1.35 Äq.) und 332 mg (*S*)-*N*-Fmoc-Phenylalaninal **75** (0.89 mmol, 1.35 Äq.) umgesetzt. Nach zwei Stunden bei 0 °C wurde die Reaktionslösung bei 0 °C mit 564 mg Piperidin (6.62 mmol, 10 Äq.) versetzt und dann 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung in 20 ml Diethylether aufgenommen und mit 30 ml ges. $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ -Lösung 35 Minuten emulgiert. Die dabei entstandenen klaren Phasen wurden voneinander getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether zurückextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wusch man mit ges. NH_4Cl -Lösung und extrahierte die wässrige Phase zweimal mit Diethylether zurück. Die vereinigten organischen Phasen wurden nach dem Trocknen über Natriumsulfat im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde in 8 ml Methanol in der Siedehitze gelöst und bei Raumtemperatur umkristallisiert.

Das ausgefallene Piperidin-Fulvenaddukt wurde abfiltriert und dreimal mit wenig Methanol gewaschen. Das Filtrat und die vereinigten Waschlösungen wurden im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Den Rückstand reinigte man mittels Flashchromatographie (Laufmittel: PE/Et₂O + 1 % Me₂NEt = 1:2, 1:5, 1:8) auf. Man erhielt 196 mg Bicyclus **347** (44 %) in Form eines hellgelben Schaums. {JK-425}



$R_f = 0.12$ (PE/Et₂O + 1 % Me₂NEt = 1:5).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +34.0$ ($c = 1$, DCM).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): $\delta = -0.077$, -0.052 (2 x s, Si(CH₃)₂), 0.831 (s, SiC(CH₃)₃), 0.870 (d, 12-H₃), 0.924 (d, 12-H'₃), 1.940 (m, 11-H), 2.334 (dd, 5-H), 2.437 (s, 18-H₃), 2.535 (dd, 24-H), 2.651 (d, 7-H), 2.700 (ddd, 4-H), 2.776 (dd, 24-H'), 2.860 (d, 7-H'), 2.895 (ddd, 10-H), 2.924 (dd, 5-H'), 3.321 (ddd, 2-H), 3.373 (dd, 13-H), 3.380 (d, 9-H), 3.496 (dd, 13-H'), 3.503 (d, 19-H), 3.556 (d, 19-H'), 3.670 (d, 9-H'), 3.900 (dd, 3-H), 7.105 (d, 26-H₂), 7.194 (dt, 28-H), 7.259 (m, 21-H₂, 22-H₂, 27-H₂), 7.291 (d, 16-H₂), 7.242 (m, 23-H), 7.755 (d, 15-H₂) ppm.

$J_{2,3} = 5.2$ Hz, $J_{2,24} = 7.8$ Hz, $J_{2,24'} = 6.4$ Hz, $J_{3,4} = 7.9$ Hz, $J_{4,5} = 6.2$ Hz, $J_{4,5'} = 2.3$ Hz, $J_{5,5'} = 9.7$ Hz, $J_{7,7'} = 10.5$ Hz, $J_{9,9'} = 13.9$ Hz, $J_{10,11} = 3.0$ Hz, $J_{11,12} = 6.9$ Hz, $J_{11,12'} = 7.0$ Hz, $J_{10,13} = 6.1$ Hz, $J_{10,13'} = 7.6$ Hz, $J_{13,13'} = 10.1$ Hz, $J_{15,16} = 8.3$ Hz, $J_{24,24'} = 13.7$ Hz, $J_{26,27} = 8.3$ Hz, $J_{27,28} = 7.4$ Hz.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 300 K): $\delta = -5.26$, -5.21 (2 x Si(CH₃)₂), 17.17 (C-12), 18.50 (SiC(CH₃)₃), 19.92 (C-12'), 21.64 (C-18), 26.11 (SiC(CH₃)₃), 29.97 (C-11), 40.37 (C-24), 50.77 (C-4), 53.73 (C-5), 59.78 (C-19), 61.38 (C-10), 65.55 (C-13), 66.88 (C-9), 67.87 (C-7), 68.16 (C-2), 69.39 (C-8), 76.67 (C-3), 126.32 (C-28), 127.29 (C-23), 128.51 (C-21), 128.61 (C-27), 128.75 (C-22), 129.00 (C-26), 129.27 (C-15), 129.77 (C-16), 138.31 (C-14), 138.37 (C-20), 139.51 (C-25), 143.40 (C-17) ppm.

ESI-MS (CHCl_3 , MeOH): m/z (%): 714.4 (13, $[\text{M}+\text{K}]^+$), 698.4 (100, $[\text{M}+\text{Na}]^+$), 676.4 (11, $[\text{M}]^+$), 321.4 (99, $[\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}]^+$).

EI-MS: m/z (%): 674.9 (1, $[\text{C}_{39}\text{H}_{56}\text{N}_3\text{O}_3\text{SSi}]^+$), 660.7 (1, $[\text{C}_{38}\text{H}_{54}\text{N}_3\text{O}_3\text{SSi}]^+$), 584 (1, $[\text{C}_{32}\text{H}_{50}\text{N}_3\text{O}_3\text{SSi}]^+$), 321.5 (72, $[\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}]^+$), 139 (87, $[\text{C}_7\text{H}_7\text{OS}]^+$), 91 (100, $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$).

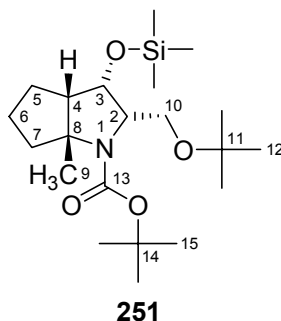
EI-MS (hochaufgelöst): m/z ber.: 660.3655 $[\text{M}-\text{Me}]^+$
gef.: 660.3643 (zulässige Abweichung: ± 0.003)

$\text{C}_{39}\text{H}_{57}\text{N}_3\text{O}_3\text{SSi}$ (676.04)	ber.:	C 69.29	H 8.50	N 6.22
	gef.:	C 69.47	H 8.44	N 6.25

10.6 Dekoration der bicyclischen Kerne potentieller NK1-Antagonisten mit pharmakophoren Gruppen

10.6.1 Versuch der Einführung einer O-Cyanomethyl-Gruppe: (2S,3S,3aS,6aR)-1(2H)-tert-Butoxycarbonyl-2-tert-butoxy-methyl-6a-methyl-3-trimethylsiloxy-hexahydro-cyclopenta[b]pyrrol 251

Unter Argon wurde zu einer Lösung von 100 mg Bicyclus *ent*-**216**^[23] (siehe Schema 5.3, S. 79) (0.31 mmol, 1.0 Äq.) in 2 ml abs. Dioxan bei Raumtemperatur über eine Spritze eine Lösung von 85 mg KHMDs (0.43 mmol, 1.4 Äq.) in 0.7 ml abs. Toluol gegeben. Nach einer Stunde tropfte man zu der intensiv gerührten Lösung langsam 109 µl Bromacetonitril (1.53 mmol, 5.0 Äq.). Das Reaktionsgemisch wurde noch zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt, bevor es in 10 ml Diethylether aufgenommen und filtriert wurde. Das Filtrat wusch man mit ges. NaHCO₃-Lösung und extrahierte die wässrige Phase zweimal mit Diethylether zurück. Nach der Trocknung der vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum erfolgte die Aufreinigung des Rohprodukts durch Flashchromatographie (Laufmittel: PE/Et₂O = 15:1, 2:1). Man erhielt 74 mg Bicyclus **251** (66 %) als hellgelbes Öl. {JK-087}



$R_f = 0.41$ (PE/Et₂O = 10:1).

¹H-NMR (500 MHz, Cl₂DCCDCl₂, 375 K): $\delta = -0.095$ (s, Si(CH₃)₃), 1.134 (s, 12-H₉), 1.376 (s, 9-H₃), 1.424 (s, 15-H₉), 1.471 (m, 5-H, 6-H), 1.635 (m, 7-H), 1.688 (m, 6-H'), 2.102 (m, 5-H'), 2.168 (ddd, 4-H), 2.272 (m, 7-H'), 3.345 (dd, 10-H), 3.693 (dd, 10-H'), 3.849 (ddd, 2-H), 4.451 (dd, 3-H) ppm.

$J_{2,3} = 8.1$ Hz, $J_{2,10} = 1.9$ Hz, $J_{2,10'} = 6.3$ Hz, $J_{3,4} = 8.1$ Hz, $J_{4,5} = 8.4$ Hz, $J_{4,5'} = 8.4$ Hz, $J_{10,10'} = 8.3$ Hz.

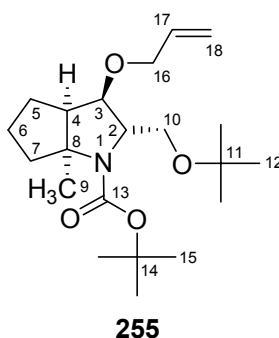
^{13}C -NMR (125 MHz, $\text{Cl}_2\text{DCCDCl}_2$, 375 K): δ = 0.06 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 25.94 (C-6), 26.25 (C-5), 26.64 (C-9), 27.85 (C-12), 28.90 (C-15), 41.26 (C-7), 57.46 (C-4), 59.14 (C-10), 63.50 (C-2), 70.40 (C-3), 70.79 (C-8), 72.48 (C-11), 78.86 (C-14), 153.92 (C-13) ppm.

10.6.2 AAV-06: Einführung von O-Allyl-Gruppen

Die Bicyclen **214** (siehe Schema 5.2, S. 78) bzw. *ent*-**216** (siehe Schema 5.3, S. 79) (1.0 Äq.) wurden unter Argon in abs. THF (2 ml/mmol) gelöst und auf $-40\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Anschließend gab man eine Lösung von KHMDS (1.5 Äq.) in abs. Toluol (2 ml/mmol) zu, rührte 30 Minuten bei $-40\text{ }^\circ\text{C}$ und erwärmte dann auf $0\text{ }^\circ\text{C}$. Nach einer Stunde bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ tropfte man langsam frisch destilliertes Allylbromid (2.7 Äq.) zu. Nach 30 Minuten erwärmte man auf Raumtemperatur, rührte 12 Stunden und gab die Reaktionslösung auf mit Diethylether (4 ml/mmol) überschichtete ges. NH_4Cl -Lösung (4 ml/mmol). Anschließend emulgierte man die Phasen zwei Stunden durch intensives Rühren. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase dreimal mit Diethylether (2 ml/mmol) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und anschließend im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Nach flashchromatographischer Aufreinigung erhielt man die O-allylierten Bicyclen als Öle.

10.6.2.1 (2S,3R,3aR,6aS)-3-Allyloxy-1(2H)-tert-butoxycarbonyl-2-tert-butoxy-methyl-6a-methyl-hexahydrocyclopenta[b]pyrrol **255**

Nach AAV-06 ergab die Reaktion von 999 mg Bicyclus **214**^[68] (3.05 mmol, 1.0 Äq.) mit 912 mg KHMDS (4.57 mmol, 1.5 Äq.) und 977 mg Allylbromid (8.08 mmol, 2.7 Äq.) nach der Säulenfiltration über Kieselgel (Laufmittel: PE/ Et_2O = 1:1) 1.063 g Bicyclus **255** (95 %) als hellgelbes Öl. {JK-093}



R_f = 0.69 (PE/ Et_2O = 1:1).

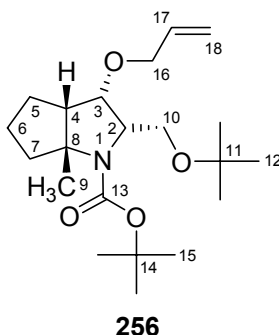
¹H-NMR (500 MHz, Cl₂DCCDCl₂, 375 K): δ = 1.146 (s, 12-H₉), 1.357 (s, 9-H₃), 1.434 (s, 15-H₉), 1.585 (m, 5-H), 1.662 (m, 6-H), 1.753 (m, 7-H), 1.761 (m, 5-H'), 1.922 (m, 6-H'), 2.054 (m, 7-H'), 2.379 (m, br, 4-H), 3.374 (dd, 10-H), 3.433 (m, br, 10-H'), 3.827 (dd, 3-H), 3.902 (m, br, 2-H), 3.911 (m, 16-H), 4.014 (m, 16-H'), 5.106 (m, 18-H_E), 5.239 (m, 18-H_Z), 5.886 (m, 17-H) ppm.

$J_{2,3} = 2.6$ Hz, $J_{2,10} = 3.1$ Hz, $J_{3,4} = 6.7$ Hz, $J_{10,10'} = 9.1$ Hz.

¹³C-NMR (125 MHz, Cl₂DCCDCl₂, 375 K): δ = 23.81 (C-6), 26.31 (C-5), 26.35 (br, C-9), 27.83 (C-12), 28.91 (C-15), 40.21 (br, C-7), 55.44 (br, C-4), 60.85 (C-10), 66.49 (C-2), 70.61 (C-16), 72.25 (C-8), 72.79 (C-11), 78.85 (C-14), 80.06 (br, C-3), 116.02 (C-18), 135.76 (C-17), 153.93 (br, C-13) ppm.

10.6.2.2 (2S,3S,3aS,6aR)-3-Allyloxy-1(2H)-tert-butoxycarbonyl-2-tert-butoxy-methyl-6a-methyl-hexahydrocyclopenta[*b*]pyrrol **256**

Nach AAV-06 ergab die Reaktion von 274 mg Bicyclus *ent*-**216**^[23] (0.84 mmol, 1.0 Äq.) mit 253 mg KHMDS (1.27 mmol, 1.5 Äq.) und 273 mg Allylbromid (2.26 mmol, 2.7 Äq.) nach flashchromatographischer Aufreinigung (Laufmittel: PE/Et₂O = 20:1, 10:1) 280 mg Bicyclus **256** (91 %) als farbloses Öl. {JK-090}



$R_f = 0.57$ (PE/Et₂O = 2:1).

¹H-NMR (500 MHz, Cl₂DCCDCl₂, 375 K): δ = 1.152 (s, 12-H₉), 1.387 (s, 9-H₃), 1.440 (s, 15-H₉), 1.503 (m, 6-H), 1.580 (m, 5-H), 1.646 (m, 7-H), 2.111 (m, 5-H'), 1.707 (m, 6-H'), 2.277 (m, 7-H'), 2.317 (m, 4-H), 3.383 (dd, 10-H), 3.713 (dd, 10-H'), 4.138 ("t", 3-H), 4.021 (ddd, br, 2-H), 3.959 (m, 16-H), 4.105 (m, 16-H'), 5.106 (m, 18-H_E), 5.263 (m, 18-H_Z), 5.897 (m, 17-H) ppm.

$J_{2,3} = 8.1$ Hz, $J_{2,10} = 2.0$ Hz, $J_{2,10'} = 6.8$ Hz, $J_{3,4} = 8.1$ Hz, $J_{10,10'} = 8.3$ Hz.

^{13}C -NMR (125 MHz, $\text{Cl}_2\text{DCCDCl}_2$, 375 K): δ = 26.00 (C-6), 26.23 (C-5), 26.38 (br, C-9), 27.81 (C-12), 28.89 (C-15), 40.97 (br, C-7), 55.31 (br, C-4), 59.72 (br, C-10), 61.94 (C-2), 70.61 (C-16), 70.92 (C-8), 72.61 (C-11), 79.00 (C-14), 77.06 (C-3), 115.68 (C-18), 135.78 (C-17), 153.88 (C-13) ppm.

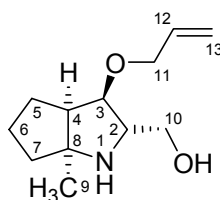
ESI-MS (MeOH): m/z (%): 406.2 (3, $[\text{M}+\text{K}]^+$), 390.3 (100, $[\text{M}+\text{Na}]^+$), 368.3 (5, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

10.6.3 AAV-07: Abspaltung der *O*-*t*Bu- und *N*-Boc-Schutzgruppen

Der *O*-allylierte Bicyclus **255** bzw. **256** wurde in DCM (0.5 ml/mmol) gelöst und mit Trifluoressigsäure (40 Äq.) versetzt. Nachdem man die Reaktionslösung einen Tag bei Raumtemperatur gerührt hatte, entfernte man das Lösungsmittel im Vakuum. Den größten Teil der Trifluoressigsäure entfernte man anschließend durch je dreimalige Codestillation mit Toluol und DCM. Der Rückstand wurde in DCM/MeOH/ NH_3 = 90:10:1 aufgenommen. Anschließend wurden die Lösungsmittel erneut im Vakuum entfernt. Nach Flashchromatographie (Laufmittel: DCM/MeOH/ NH_3 = 90:10:1) erhielt man die entschützten Bicyclen als Öle.

10.6.3.1 (2*S*,3*R*,3*aR*,6*aS*)-3-Allyloxy-2-hydroxymethyl-6*a*-methyl-octahydro-cyclopenta[*b*]pyrrol **257**

AAV-07 folgend erhielt man mit 1.040 g Bicyclus **255** (2.83 mmol, 1 Äq.) und 13.014 g Trifluoressigsäure (113 mmol, 40 Äq.) 583 mg Bicyclus **257** (97 %). {JK-094}



257

R_f = 0.39 (DCM/MeOH/ NH_3 = 90:10:1).

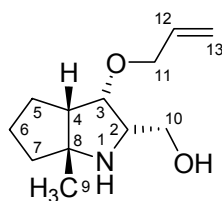
^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ = 1.273 (s, 9- H_3), 1.576 (m, 6-H), 1.650 (m, 7-H), 1.653 (m, 5-H), 1.707 (m, 6- H'), 1.710 (m, 7- H'), 1.855 (m, 5- H'), 2.235 (m, 4-H), 2.540 (s, br, OH, NH), 3.177 (ddd, 2-H), 3.638 (dd, 10-H), 3.678 (dd, 10- H'), 3.835 (dd, 3-H), 3.990 (m, 11-H), 3.991 (m, 11- H'), 5.164 (m, 13- H_E), 5.271 (m, 13- H_Z), 5.905 (m, 12-H) ppm.

$J_{2,3}$ = 8.9 Hz, $J_{2,10}$ = 3.5 Hz, $J_{2,10'}$ = 3.7 Hz, $J_{3,4}$ = 7.9 Hz, $J_{10,10'}$ = 11.0 Hz.

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ = 26.39 (C-5), 26.46 (C-6), 29.52 (C-9), 43.67 (C-7), 50.78 (C-4), 61.39 (C-10), 62.69 (C-2), 69.28 (C-8), 71.02 (C-11), 80.52 (C-3), 116.99 (C-13), 134.95 (C-12) ppm.

10.6.3.2 (2S,3S,3aS,6aR)-3-Allyloxy-2-hydroxymethyl-6a-methyl-octahydro-cyclopenta[b]pyrrol **258**

AAV-07 folgend erhielt man mit 440 mg Bicyclus **256** (1.20 mmol, 1 Äq.) und 5.460 g Trifluoressigsäure (47.9 mmol, 40 Äq.) 272 mg Bicyclus **258** (quant.). {JK-099}



258

R_f = 0.33 (DCM/MeOH/ NH_3 = 90:10:1).

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ = 1.308 (s, 9- H_3), 1.674 (m, 6-H), 1.601 (m, 7-H), 1.620 (m, 5-H), 1.848 (m, 6- H'), 1.891 (m, 7- H'), 1.830 (m, 5- H'), 2.310 (m, 4-H), 3.485 (ddd, 2-H), 3.850 (dd, 10-H), 3.951 (dd, 10- H'), 4.043 (dd, 3-H), 3.940 (m, 11-H), 4.040 (m, 11- H'), 4.523 (s, br, OH, NH), 5.190 (m, 13- H_E), 5.278 (m, 13- H_Z), 5.872 (m, 12-H) ppm.

$J_{2,3}$ = 5.2 Hz, $J_{2,10}$ = 4.4 Hz, $J_{2,10'}$ = 6.2 Hz, $J_{3,4}$ = 7.0 Hz, $J_{10,10'}$ = 12.0 Hz.

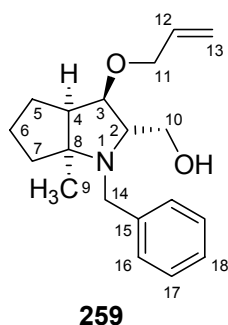
^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ = 26.22 (C-5), 26.78 (C-6), 26.81 (C-9), 40.26 (C-7), 54.91 (C-4), 60.78 (C-10), 64.71 (C-2), 71.90 (C-8), 72.86 (C-11), 82.87 (C-3), 117.53 (C-13), 134.16 (C-12) ppm.

10.6.4 AAV-08: Einführung von *N*-Benzyl-Gruppen

Man löste den entschützten Bicyclus **257** bzw. **258** (1.0 Äq.) unter Argon in abs. DCM (3 ml/mmol) und gab K_2CO_3 (5.0 Äq.) und Benzylbromid (1.5 Äq.) hinzu. Nachdem man die Reaktionsmischung einen Tag gerührt hatte, versetzte man mit Wasser und Diethylether, bis alle Feststoffe gelöst waren und sättigte die wässrige Phase mit Natriumchlorid. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und anschließend im Vakuum vom Lösungsmittel befreit.

10.6.4.1 (2S,3R,3aR,6aS)-3-Allyloxy-1-benzyl-2-hydroxymethyl-6a-methyl-octahydrocyclopenta[b]pyrrol **259**

Nach AAV-08 ergab die Reaktion von 288 mg Bicyclus **257** (1.36 mmol, 1.0 Äq.) mit 942 mg K_2CO_3 (6.82 mmol, 5.0 Äq.) und 350 mg Benzylbromid (2.05 mmol, 1.5 Äq.) nach Aufreinigung durch dreimalige Codestillation des überschüssigen Benzylbromids mit Toluol unter vermindertem Druck 398 mg Bicyclus **259** (97 %) als gelbes Öl. {JK-095}



$R_f = 0.54$ (PE/Et₂O = 1:1).

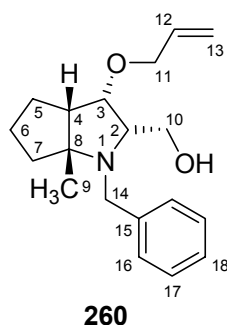
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 1.222 (s, 9-H₃), 1.442 (m, 7-H), 1.536 (m, 6-H), 1.714 (m, 5-H), 1.716 (m, 6-H'), 1.791 (m, 5-H'), 1.823 (m, 7-H'), 2.239 (m, 4-H), 2.767 ("d", br, 2-H), 3.319 (dd, 10-H), 3.442 (dd, 10-H'), 3.902 (m, 11-H), 3.919 (dd, 3-H), 3.978 (m, 11-H'), 5.145 (m, 13-H_E), 5.259 (m, 13-H_Z), 5.897 (m, 12-H), 3.423 (d, br, 14-H), 3.890 (d, br, 14-H'), 7.225 (m, 18-H), 7.298 (m, 17-H₂), 7.365 (d, br, 16-H₂) ppm.

$J_{2,3} = 7.9$ Hz, $J_{2,10} = 3.4$ Hz, $J_{2,10'} = 1.4$ Hz, $J_{10,10'} = 11.7$ Hz, $J_{14,14'} = 14.7$ Hz, $J_{16,17} = 7.5$ Hz.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 26.33 (C-5), 26.06 (C-6), 28.88 (br, C-9), 35.44 (C-7), 50.16 (C-4), 52.51 (C-14), 60.02 (C-10), 69.30 (br, C-2), 74.17 (br, C-8), 71.02 (C-11), 78.14 (C-3), 116.87 (C-13), 127.24 (C-18), 128.00 (C-16), 128.71 (C-17), 135.02 (C-12), 141.78 (C-15) ppm.

10.6.4.2 (2S,3S,3aS,6aR)-3-Allyloxy-1-benzyl-2-hydroxymethyl-6a-methyl-octahydrocyclopenta[b]pyrrol **260**

Nach AAV-08 ergab die Reaktion von 291 mg rohem Bicyclus **258** (0.95 mmol, 1.0 Äq.) mit 653 mg K_2CO_3 (4.73 mmol, 5.0 Äq.) und 242 mg Benzylbromid (1.42 mmol, 1.5 Äq.) nach Aufreinigung durch Flashchromatographie über mit PE/Et₂O = 1:1 + 1 % Me₂NEt vorkonditioniertem Kieselgel (Laufmittel: PE/Et₂O = 1:1, 1:5) 221 mg Bicyclus **260** (77 % über zwei Stufen) als gelbes Öl. {JK-092}



$R_f = 0.33$ (PE/Et₂O = 1:1).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 1.146 (s, 9-H₃), 1.328 (m, 7-H), 1.590 (m, 6-H), 1.632 (m, 5-H), 1.992 (m, 6-H'), 2.064 (m, 5-H'), 1.711 (m, 7-H'), 2.294 (m, 4-H), 3.161 (m, br, 2-H), 3.161 ("d", br, 10-H), 3.460 ("d", br, 10-H'), 3.860 (m, 11-H), 4.311 (m, 3-H), 4.026 (m, 11-H'), 5.159 (m, 13-H_E), 5.265 (m, 13-H_Z), 5.893 (m, 12-H), 3.423 (d, br, 14-H), 3.900 (d, br, 14-H'), 7.192 ("d", 18-H), 7.264 (dd, 17-H₂), 7.315 (d, 16-H₂) ppm.

$J_{2,3} = 8.0$ Hz, $J_{3,4} = 8.0$ Hz, $J_{10,10'} = 11.3$ Hz, $J_{14,14'} = 14.9$ Hz, $J_{16,17} = 7.4$ Hz, $J_{17,18} = 7.2$ Hz.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 25.19 (C-5), 24.18 (C-6), 19.63 (C-9), 38.98 (C-7), 52.95 (C-4), 53.24 (C-14), 62.74 (C-10), 68.29 (C-2), 73.48 (C-8), 70.82 (C-11), 80.27 (C-3), 116.91 (C-13), 126.89 (C-18), 128.22 (C-16), 128.31 (C-17), 134.60 (C-12), 142.07 (C-15) ppm.

10.6.5 AAV-09: Einführung von *N*-Triazolylacetyl-Gruppen

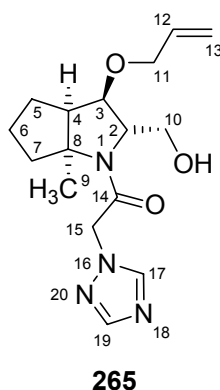
Man löste den entschützten Bicyclus **257** bzw. **258** (1.00 Äq.) unter Argon in abs. DCM (2 - 4 ml/mmol) und gab Me₂NEt (1.45 - 1.74 Äq.) zu. Dann tropfte man bei 0 °C langsam frisch destilliertes Chloracetylchlorid (1.35 - 1.59 Äq.) zu, erwärmte auf Raumtemperatur und rührte die Reaktionsmischung bis zur vollständigen Umsetzung (DC-Kontrolle: PE/Et₂O = 1:3). Dann wurde die Reaktionslösung auf mit Diethylether überschichtete ges. NaHCO₃-Lösung gegossen und vier Stunden gerührt. Nach der Phasentrennung extrahierte man die wässrige Phase zweimal mit Diethylether und trocknete die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat. Nach der Entfernung der Lösungsmittel im Vakuum erhielt man die rohen *N*-chloracetylierten Bicyclen als orange Öle.

Unter Argon wurde eine Lösung des rohen *N*-chloracetylierten Bicyclus (1.0 Äq.) in abs. DMF (5 ml/mmol) zu einer Lösung von Natriumtriazolat **264** (6.0 - 7.4 Äq.) in abs. DMF (2 ml/mmol) getropft. Nachdem man die Reaktionslösung einen Tag gerührt hatte, gab man ges. Natriumchlorid-Lösung (20 ml/mmol) und Diethylether (20 ml/mmol) hinzu.

Nach der Trennung der Phasen extrahierte man die wässrige Phase dreimal mit Diethylether (20 ml/mmol) und extrahierte anschließend noch einmal über Nacht mit Diethylether im Extraktor. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und anschließend im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. DMF-Reste wurden durch dreimalige Codestillation mit Toluol unter vermindertem Druck entfernt.

10.6.5.1 (2*S*,3*R*,3*aR*,6*aS*)-3-Allyloxy-2-hydroxymethyl-6*a*-methyl-1(2*H*)-(2-1,2,4-triazolyl-acetyl)-hexahydro-cyclopenta[*b*]pyrrol **265**

Nach AAV-09 ergab die Reaktion von 274 mg Bicyclus **257** (1.30 mmol, 1.00 Äq.) mit 165 mg Me₂NEt (2.27 mmol, 1.74 Äq.) und 234 mg Chloracetylchlorid (2.07 mmol, 1.59 Äq.) 393 mg rohen *N*-chloracetylierten Bicyclus **262** (quant.; siehe Schema 5.17, S. 90). Die Umsetzung des Rohproduktes mit 712 mg Natriumtriazolat **264** (7.82 mmol, 6.01 Äq.) führte nach flashchromatographischer Aufreinigung (Laufmittel: DCM, DCM/MeOH/NH₃ = 90:10:1) zu 215 mg Bicyclus **265** (52 % über zwei Stufen) als farblosen Feststoff. {JK-096, JK-101, JK-104}



$R_f = 0.44$ (DCM/MeOH/NH₃ = 90:10:1).

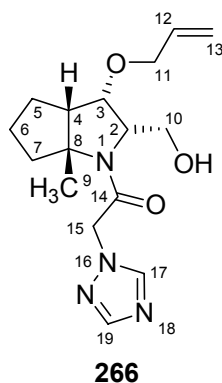
¹H-NMR (500 MHz, Cl₂DCCl₂, 375 K): δ = 1.466 (s, 9-H₃), 1.674 (m, br, 5-H), 1.678 (m, br, 6-H), 1.870 (m, br, 5-H'), 1.933 (m, 6-H'), 1.942 (m, br, 7-H, 7-H'), 2.468 (m, br, 4-H), 3.609 (dd, 10-H), 3.677 (m, br, 3-H), 3.687 (dd, 10-H'), 3.929 (m, br, 11-H), 4.014 (m, br, 11-H'), 4.194 (m, br, 2-H), 4.934 (d, br, 15-H), 5.140 (m, br, 13-H_E), 5.028 (d, br, 15-H'), 5.228 (m, br, 13-H_Z), 5.855 (m, 12-H), 7.845 (s, 19-H), 8.181 (s, 17-H) ppm.

$J_{2,10} = 6.5$ Hz, $J_{2,10'} = 5.4$ Hz, $J_{10,10'} = 11.2$ Hz, $J_{15,15'} = 15.6$ Hz.

^{13}C -NMR (125 MHz, $\text{Cl}_2\text{DCCDCl}_2$, 375 K): δ = 23.22 (C-6), 26.76 (C-5), 27.65 (br, C-9), 40.62 (br, C-7), 51.92 (C-15), 55.38 (br, C-4), 63.73 (C-10), 68.84 (br, C-2), 71.12 (C-11), 79.92 (br, C-3), 116.94 (C-13), 134.84 (C-12), 144.99 (C-17), 151.73 (C-19) ppm.

10.6.5.2 (2S,3S,3aS,6aR)-3-Allyloxy-2-hydroxymethyl-6a-methyl-1(2H)-(2-1,2,4-triazolyl-acetyl)-hexahydro-cyclopenta[*b*]pyrrol 266

Nach AAV-09 ergab die Reaktion von 253 mg Bicyclus **257** (1.12 mmol, 1.00 Äq.) mit 119 mg Me_2NEt (1.62 mmol, 1.45 Äq.) und 170 mg Chloracetylchlorid (1.50 mmol, 1.34 Äq.) 294 mg rohen *N*-chloracetylierten Bicyclus **263** (ca. 91 %; siehe Schema 5.17, S. 90). Die Umsetzung des Rohproduktes mit 682 mg Natriumtriazolat **264** (7.34 mmol, 6.55 Äq.) führt nach flashchromatographischen Aufreinigung (Laufmittel: DCM, DCM/MeOH/ NH_3 = 200:10:1) zu 226 mg Bicyclus **266** (63 % über zwei Stufen) in Form eines farblosen Feststoffes. {JK-102, JK-105}



R_f = 0.49 (DCM/MeOH/ NH_3 = 90:10:1).

^1H -NMR (500 MHz, $\text{Cl}_2\text{DCCDCl}_2$, 375 K): δ = 1.469 (s, 9- H_3), 1.620 (m, br, 6-H), 1.753 (m, br, 5-H, 5- H' , 6- H'), 1.861 (m, br, 7-H), 2.247 (m, 7- H'), 2.420 (m, br, 4-H), 3.655 (dd, 10-H), 3.976 (m, 11-H), 4.040 (m, 11- H'), 4.078 (m, br, 10- H'), 4.276 (m, br, 2-H, 3-H), 4.932 (d, 15-H), 5.073 (d, br, 15- H'), 5.186 (m, br, 13- H_E), 5.266 (m, 13- H_Z), 5.884 (m, 12-H), 7.844 (s, 19-H), 8.162 (s, 17- H_2) ppm.

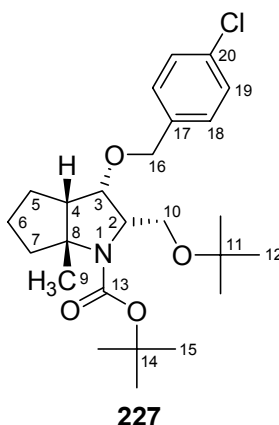
$J_{2,10}$ = 5.6 Hz, $J_{10,10'}$ = 11.7 Hz, $J_{15,15'}$ = 15.7 Hz.

^{13}C -NMR (125 MHz, $\text{Cl}_2\text{DCCDCl}_2$, 375 K): δ = 26.26 (C-6), 26.85 (C-5), 29.99 (C-9), 41.65 (br, C-7), 52.34 (C-15), 54.94 (br, C-4), 63.35 (C-10), 71.63 (C-11), 77.68 (br, C-3), 117.78 (br, C-13), 134.46 (C-12), 145.48 (C-17), 151.98 (C-19), 165.42 (br, C-14) ppm.

10.6.6 Einführung von *O*-*p*-Chlorbenzyl-Gruppen

10.6.6.1 (2*S*,3*S*,3*aS*,6*aR*)-1-*tert*-Butyloxycarbonyl-2-(*tert*-butoxymethyl)-3-(4-chlorobenzoyloxy)-6*a*-methyl-hexahydro-cyclopenta[*b*]pyrrol **227**

50 mg Bicyclus *ent*-**216**^[23] (0.15 mmol, 1.0 Äq.) wurden unter Argon in 1 ml abs. THF gelöst und auf -40 °C gekühlt. Dann gab man eine Lösung von 36 mg KHMDS (0.18 mmol, 1.2 Äq.) in 1 ml abs. Toluol zu, rührte 10 Minuten bei -40 °C und erwärmte dann auf 0 °C. Nach 35 Minuten tropfte man bei 0 °C langsam eine Lösung von 37 mg Chlorbenzylchlorid (0.23 mmol, 1.5 Äq.) in 0.8 ml abs. THF zu. Nach 1.5 Stunden erwärmte man auf Raumtemperatur, rührte 12 Stunden und gab die Reaktionslösung auf mit 2 ml Diethylether überschichtete ges. NH₄Cl-Lösung (5 ml). Nach Extraktion und Phasentrennung wurde die wässrige Phase zweimal mit 5 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und anschließend im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Nach flashchromatographischer Aufreinigung (Laufmittel: PE/Et₂O = 20:1, 10:1, 5:1) erhielt man 43 mg Bicyclus **227** (63 %) als farbloses Öl. {JK-076}



$R_f = 0.23$ (PE/Et₂O = 10:1).

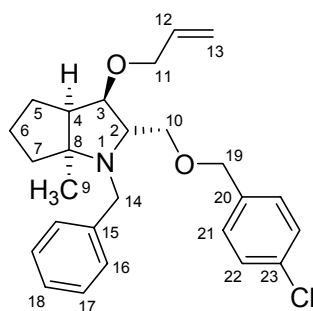
¹H-NMR (500 MHz, Cl₂DCCDCl₂, 375 K): δ = 1.124 (s, 12-H₉), 1.384 (s, 9-H₃), 1.444 (s, 15-H₉), 1.519 (m, 6-H), 1.591 (m, 5-H), 1.660 (m, 7-H), 1.726 (m, 6-H'), 2.162 (m, 5-H'), 2.294 (m, 7-H'), 2.353 (m, 4-H), 3.422 (dd, 10-H), 3.745 (dd, 10-H'), 4.075 (ddd, 2-H), 4.201 ("t", 3-H), 4.480 (m, 16-H), 4.624 (m, 16-H'), 7.277 ("s", 18-H₂, 19-H₂) ppm.

$J_{2,3} = 8.1$ Hz, $J_{2,10} = 1.9$ Hz, $J_{2,10'} = 6.9$ Hz, $J_{3,4} = 8.1$ Hz, $J_{10,10'} = 8.4$ Hz, $J_{16,16'} = 12.3$ Hz.

^{13}C -NMR (125 MHz, $\text{Cl}_2\text{DCCDCl}_2$, 375 K): δ = 26.02 (C-6), 26.26 (C-5), 26.38 (br, C-9), 27.85 (C-12), 28.89 (C-15), 41.02 (C-7), 55.22 (br, C-4), 59.80 (br, C-10), 62.02 (C-2), 71.04 (C-8), 71.61 (C-16), 72.72 (C-11), 77.45 (C-3), 79.15 (C-14), 128.50 (C-18), 128.54 (C-19), 133.09 (C-20), 138.16 (C-17), 153.85 (C-13) ppm.

10.6.6.2 (2*S*,3*R*,3*aR*,6*aS*)-3-Allyloxy-2-(4-chlorobenzyloxy)methyl-1-benzyl-6*a*-methyl-octahydro-cyclopenta[*b*]pyrrol 267

369 mg Bicyclus **259** (1.22 mmol, 1.0 Äq.) wurden unter Argon in 8 ml abs. THF gelöst und auf $-40\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Dann gab man eine Lösung von 348 mg KHMDS (1.74 mmol, 1.4 Äq.) in 4 ml abs. Toluol zu, rührte 10 Minuten bei $-40\text{ }^\circ\text{C}$ und erwärmte dann auf $0\text{ }^\circ\text{C}$. Nach 35 Minuten bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ tropfte man 502 mg Chlorbenzylchlorid (3.11 mmol, 2.5 Äq.) zu. Nach 1.5 Stunden erwärmte man auf Raumtemperatur, rührte 12 Stunden, gab die Reaktionslösung auf mit 2 ml Diethylether überschichtete ges. NH_4Cl -Lösung (5 ml) und emulgierte die Phasen zwei Stunden durch intensives Rühren. Nach der Extraktion und Phasentrennung wurde die wässrige Phase zweimal mit 5 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen trocknete man über Natriumsulfat und befreite anschließend im Vakuum vom Lösungsmittel. Nach flashchromatographischer Aufreinigung auf mit $\text{DCM}/\text{MeOH}/\text{NH}_3 = 90:10:1$ vorkonditioniertem Kieselgel (Laufmittel: PE, PE/ Et_2O = 5:1) erhielt man 435 mg Bicyclus **267** (83 %) als farbloses Öl. {JK-100}



267

$R_f = 0.63$ (PE/ Et_2O = 2:1).

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ = 1.148 (s, 9- H_3), 1.395 (m, 7-H), 1.502 (m, 6-H), 1.677 (m, 5-H), 1.722 (m, 6- H'), 1.784 (m, 7- H'), 1.799 (m, 5- H'), 2.235 (m, 4-H), 2.916 (ddd, 2-H), 3.255 (dd, 10-H), 3.322 (dd, 10- H'), 3.643 (d, 14-H), 3.754 ("t", 3-H), 3.859 (m, 11-H), 3.862 (d, 14- H'), 3.889 (d, 19-H), 3.969 (m, 11- H'), 4.027 (d, 19- H'),

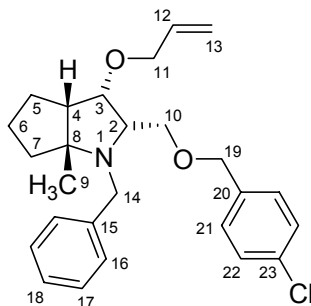
5.129 (m, 13- H_E), 5.242 (m, 13- H_Z), 5.876 (m, 12-H), 7.032 (d, 21- H_2), 7.161 (m, 18-H), 7.218 (m, 17- H_2), 7.212 (d, 22- H_2), 7.358 (d, br, 16- H_2) ppm.

$J_{2,3} = 8.3$ Hz, $J_{2,10} = 4.9$ Hz, $J_{2,10'} = 2.9$ Hz, $J_{3,4} = 8.3$ Hz, $J_{10,10'} = 9.9$ Hz, $J_{19,19'} = 12.2$ Hz, $J_{14,14'} = 15.7$ Hz, $J_{16,17} = 7.6$ Hz, $J_{21,22} = 8.4$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 300 K): $\delta = 26.00$ (C-6), 26.31 (C-5), 28.48 (C-9), 35.30 (C-7), 50.24 (C-4), 51.95 (C-14), 67.13 (C-2), 70.85 (C-11), 70.95 (C-10), 72.06 (C-19), 73.63 (C-8), 78.83 (C-3), 116.63 (C-13), 126.18 (C-18), 127.89 (C-16), 127.90 (C-17), 128.38 (C-22), 128.90 (C-21), 133.00 (C-23), 135.29 (C-12), 137.33 (C-20), 143.11 (C-15) ppm.

10.6.6.3 (2S,3S,3aS,6aR)-3-Allyloxy-2-(4-chlorobenzoyloxy)methyl-1-benzyl-6a-methyl-octahydro-cyclopenta[b]pyrrol 268

200 mg Bicyclus **260** (0.66 mmol, 1.0 Äq.) wurden unter Argon in 4 ml abs. THF gelöst und auf -40°C gekühlt. Dann gab man eine Lösung von 189 mg KHMDS (0.95 mmol, 1.4 Äq.) in 2 ml abs. Toluol zu, rührte 10 Minuten bei -40°C und erwärmte auf 0°C . Nach 35 Minuten bei 0°C tropfte man 321 mg Chlorbenzylchlorid (1.99 mmol, 3.0 Äq.) zu. Nach 1.5 Stunden erwärmte man auf Raumtemperatur, rührte 12 Stunden, gab die Reaktionslösung auf mit 2 ml Diethylether überschichtete ges. NH_4Cl -Lösung (5 ml) und emulgierte die Phasen 1.5 Stunden durch intensives Rühren. Nach Extraktion und Phasentrennung wurde die wässrige Phase dreimal mit 5 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und anschließend im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Nach flashchromatographischer Aufreinigung auf mit $\text{DCM}/\text{MeOH}/\text{NH}_3 = 90:30:5$ vorconditioniertem Kieselgel (Laufmittel: PE, $\text{DCM}/\text{MeOH}/\text{NH}_3 = 90:10:1$) erhielt man 201 mg Bicyclus **268** (71 %) als farbloses Öl. {JK-097}



268

$R_f = 0.52$ (PE/ $\text{Et}_2\text{O} = 2:1$).

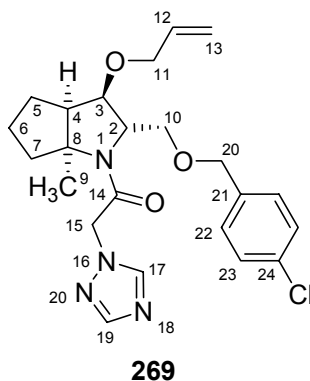
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 1.107 (s, 9-H₃), 1.186 (m, 7-H), 1.548 (m, 5-H), 1.555 (m, 6-H), 1.649 (m, 7-H'), 1.926 (m, 6-H'), 1.933 (m, 5-H'), 2.250 (m, 4-H), 3.175 (ddd, 2-H), 3.210 (dd, 10-H), 3.472 (dd, 10-H'), 3.513 (d, 14-H), 3.910 (d, 14-H'), 3.925 (m, 11-H), 3.975 (m, 3-H), 3.981 (m, 11-H'), 4.035 (d, 19-H), 4.141 (d, 19-H'), 5.100 (m, 13-H_E), 5.245 (m, 13-H_Z), 5.871 (m, 12-H), 7.065 (d, 21-H₂), 7.162 (m, 18-H), 7.217 (d, 22-H₂), 7.228 (m, 17-H₂), 7.314 (d, br, 16-H₂) ppm.

$J_{2,3}$ = 6.3 Hz, $J_{2,10}$ = 4.8 Hz, $J_{2,10'}$ = 6.5 Hz, $J_{3,4}$ = 7.8 Hz, $J_{10,10'}$ = 9.0 Hz, $J_{19,19'}$ = 11.9 Hz, $J_{14,14'}$ = 15.4 Hz, $J_{16,17}$ = 7.2 Hz, $J_{21,22}$ = 8.4 Hz.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 20.06 (C-9), 26.00 (C-6), 26.74 (C-5), 39.42 (C-7), 52.35 (C-14), 53.75 (C-4), 67.60 (C-2), 70.55 (C-10), 72.24 (C-11), 72.36 (C-19), 73.06 (C-8), 79.40 (C-3), 115.87 (C-13), 126.28 (C-18), 127.75 (C-16), 128.00 (C-17), 128.43 (C-22), 129.08 (C-21), 133.40 (C-23), 133.10 (C-12), 137.29 (C-20), 143.13 (C-15) ppm.

10.6.6.4 (2S,3R,3aR,6aS)-3-Allyloxy-2-(4-chlorobenzyloxymethyl)-6a-methyl-1(2H)-(2-1,2,4-triazolylacetyl)-hexahydro-cyclopenta[b]pyrrol 269

Man legte eine Suspension von 27 mg Kaliumhydrid (0.67 mmol, 1.08 Äq.) in 2 ml abs. THF unter Argon vor und tropfte bei 0 °C eine Lösung von 200 mg Bicyclus **265** (0.66 mmol, 1.00 Äq.) in 13 ml abs. THF zu. Die Reaktionsmischung wurde eine Stunde bei 0 °C gerührt. Dann tropfte man bei 0 °C langsam 198 mg Chlorbenzylchlorid (1.23 mmol, 2.00 Äq.) zu. Nach 20 Minuten erwärmte man auf Raumtemperatur, rührte 12 Stunden und entfernte anschließend das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wurde in Diethylether gelöst und mit ges. Natriumchlorid-Lösung extrahiert. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase dreimal mit 5 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und anschließend im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Nach flashchromatographischer Aufreinigung (Laufmittel: PE/EtOAc = 2:1, 1:5, EtOAc, EtOAc/MeOH 9:1) erhielt man 159 mg Bicyclus **269** (57 %) als farbloses Öl. {JK-106}



$R_f = 0.34$ (DCM/MeOH/NH₃ = 200:10:1).

¹H-NMR (500 MHz, Cl₂DCCDCl₂, 375 K): δ = 1.416 (s, 9-H₃), 1.639 (m, 6-H), 1.649 (m, 5-H), 1.868 (m, br, 5-H'), 1.936 (m, 6-H'), 1.978 (m, 7-H, 7-H'), 2.461 (m, br, 4-H), 3.464 (dd, 10-H), 3.517 (dd, 10-H'), 3.685 (m, br, 3-H), 3.900 (m, br, 11-H), 4.002 (m, br, 11-H'), 4.463 ("s", br, 21-H, 21-H'), 4.283 (m, br, 2-H), 4.920 (d, 15-H), 4.963 (d, 15-H'), 5.129 (m, 13-H_E), 5.208 (m, 13-H_Z), 5.841 (m, 12-H), 7.200 (d, 23-H₂), 7.290 (d, 24-H₂), 7.838 (s, 19-H), 8.122 (s, br, 17-H) ppm.

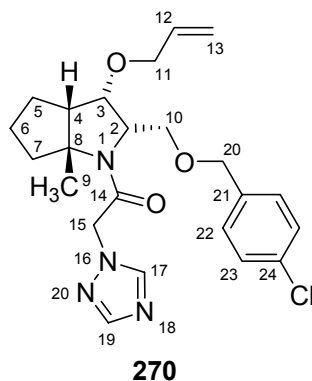
$J_{2,10} = 5.9$ Hz, $J_{2,10'} = 6.2$ Hz, $J_{10,10'} = 9.7$ Hz, $J_{15,15'} = 15.8$ Hz, $J_{23,24} = 8.4$ Hz.

¹³C-NMR (125 MHz, Cl₂DCCDCl₂, 375 K): δ = 22.90 (C-6), 26.89 (C-5), 27.34 (br, C-9), 39.78 (br, C-7), 52.03 (C-15), 66.75 (C-2), 71.12 (C-11), 73.20 (C-21), 74.45 (C-10), 80.40 (C-3), 116.85 (C-13), 128.95 (C-24), 129.84 (C-23), 134.04 (C-25), 134.87 (C-12), 136.53 (C-22), 144.80 (C-17), 151.58 (C-19), 164.35 (br, C-14) ppm.

10.6.6.5 (2S,3S,3aS,6aR)-3-Allyloxy-2-(4-chlorobenzoyloxymethyl)-6a-methyl-1(2H)-(2-1,2,4-triazolylacetyl)-hexahydro-cyclopenta[b]pyrrol **270**

Man legte eine Suspension von 28 mg Kaliumhydrid (0.69 mmol, 1.04 Äq.) in 2 ml abs. THF unter Argon vor und tropfte bei 0 °C eine Lösung von 211 mg Bicyclus **265** (0.66 mmol, 1.00 Äq.) in 13 ml abs. THF zu. Die Reaktionsmischung wurde eine Stunde bei 0 °C gerührt. Dann tropfte man 0 °C langsam bei 207 mg Chlorbenzylchlorid (1.29 mmol, 2.00 Äq.) zu. Nach 20 Minuten erwärmte man auf Raumtemperatur, rührte 12 Stunden und entfernte anschließend das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wurde in Diethylether gelöst und mit ges. Natriumchlorid-Lösung extrahiert. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und anschließend im Vakuum vom Lösungsmittel befreit.

Nach flashchromatographischer Aufreinigung (Laufmittel: PE/EtOAc = 1:2, 1:5, 1:10) erhielt man 141 mg Bicyclus **270** (48 %) als farbloses Öl. {JK-107}



$R_f = 0.38$ (DCM/MeOH/NH₃ = 200:10:1).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 1.463 (s, 9-H₃), 1.625 (m, 6-H, 6-H'), 1.706 (m, 5-H, 5-H'), 1.874 (m, 7-H), 2.223 (m, 7-H'), 2.420 (m, 4-H), 3.642 (dd, 10-H), 3.941 (dd, 10-H'), 3.982 (m, 11-H), 4.034 (m, 11-H'), 4.300 ("t", 3-H), 4.416 (ddd, 2-H), 4.477 (d, 21-H), 4.532 (d, 21-H'), 5.008 (d, 15-H), 5.218 (m, 13-H_E), 5.234 (d, 15-H'), 5.286 (m, 13-H_Z), 5.890 (m, 12-H), 7.254 (d, 23-H₂), 7.323 (d, 24-H₂), 7.927 (s, 19-H), 8.067 (s, 17-H) ppm.

$J_{2,3} = 8.1$ Hz, $J_{2,10} = 8.5$ Hz, $J_{2,10'} = 3.5$ Hz, $J_{3,4} = 8.1$ Hz, $J_{10,10'} = 10.1$ Hz, $J_{15,15'} = 16.2$ Hz, $J_{21,21'} = 11.8$ Hz, $J_{23,24} = 8.5$ Hz.

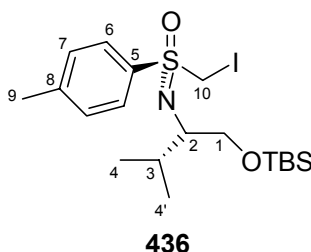
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 25.87 (C-6), 25.29 (C-9), 26.92 (C-5), 40.71 (C-7), 52.52 (C-15), 53.25 (C-4), 61.20 (C-2), 70.74 (C-10), 71.16 (C-11), 73.04 (C-21), 76.63 (C-3), 117.42 (C-13), 128.91 (C-24), 129.42 (C-23), 134.08 (C-25), 134.16 (C-12), 136.03 (C-22), 144.71 (C-17), 151.63 (C-19), 165.53 (C-14) ppm.

10.7 Darstellung der Halogenmethyloxysulfonimine

10.7.1 Synthese von [*R_S*,*N*(1*S*)]-*N*-{1-[*tert*-Butyl(dimethyl)silanyl-oxymethyl]-2-methylpropyl}-*S*-(iodmethyl)-*S*-*para*-tolyl-sulfoximin 436

10.7.1.1 Iodmethyloxysulfonimin 436 via Transmetallierung mit Trimethylaluminium

Unter Argon legte man 5.041 g Methyloxysulfonimin **40** (13.64 mmol, 1.0 Äq.) in 25 ml abs. THF vor. Nach dem Abkühlen der Lösung auf -78 °C gab man 917 mg *n*-Butyllithium (~2.5 M in Hexan, 14.32 mmol, 1.1 Äq.) über eine Spritze zur Methyloxysulfonimin-Lösung. Nach 30 Minuten Reaktionszeit erwärmte man auf 0 °C und tropfte 7.5 ml Trimethylaluminium-Lösung (~2 M in Heptan, 15.00 mmol, 1.1 Äq.) zu dem gelben Sulfoximin-Anion. Nach einer Stunde bei 0 °C wurde das Sulfoximinaluminat gleichmäßig zu einer intensiv gerührten, auf 0 °C gekühlten Lösung von 3.807 g Iod (15.00 mmol, 1.1 Äq.) in 25 ml abs. THF getropft. Hierbei beobachtete man zum Ende der Zugabe eine Entfärbung der Iod-Lösung. Nach einer weiteren Stunde bei 0 °C, ließ man auf Raumtemperatur erwärmen und rührte über Nacht. Die Reaktionsmischung wurde in 25 ml Diethylether aufgenommen und mit ges. Na₂S₂O₃-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Diethylether zurückextrahiert. Nach der Trocknung der vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und Entfernung der Lösungsmittel im Vakuum erfolgte die Aufreinigung des Rohprodukts durch Flashsäulenchromatographie (Laufmittel: PE/Et₂O = 20:1, 10:1, 5:1, 1:1). Man erhielt 3.608 g Iodmethyloxysulfonimin **436** (53 %) als hellgelbes Öl. {JK-208, JK-218}



$R_f = 0.25$ (PE/Et₂O = 5:1).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -11.31$ ($c = 1.2$, DCM).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 0.009 (s, br, 2 x Si(CH₃)₂), 0.867 (s, SiC(CH₃)₃), 0.945 (d, 4-H₃), 1.035 (d, 4-H'₃), 2.034 (dq, 3-H), 2.447 (s, 9-H₃), 3.232 (ddd, 2-H), 3.572 (d, 1-H₂), 4.460 (d, 10-H), 4.678 (d, 10-H'), 7.326 (d, 7-H₂), 7.891 (d, 6-H₂) ppm.
 $J_{1,2}$ = 6.6 Hz, $J_{2,3}$ = 3.4 Hz, $J_{3,4}$ = 6.8 Hz, $J_{3,4'}$ = 6.9 Hz, $J_{6,7}$ = 8.3 Hz, $J_{10,10'}$ = 11.2 Hz.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = -5.29, -5.13 (2 x Si(CH₃)₂), 16.78 (C-4), 18.38 (C-10), 18.52 (SiC(CH₃)₃), 20.59 (C-4'), 21.71 (C-9), 26.14 (SiC(CH₃)₃), 30.30 (C-3), 62.17 (C-2), 66.00 (C-1), 129.66 (C-7), 129.84 (C-6), 134.60 (C-5), 144.23 (C-8) ppm.

ESI-MS (CH₃CN): m/z (%): 188.9 (100), 496.0 (3, [M+H]⁺), 518.0 (26, [M+Na]⁺), 534.0 (5, [M+K]⁺).

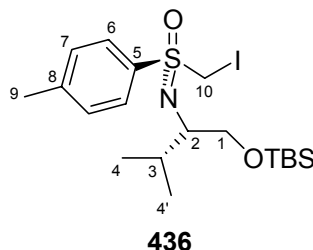
IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3026.6 (w, (C-H_{aromat.})), 2955.6 (s, (C-H_{aliph.})), 2928.5 (s, (C-H_{aliph.})), 2857.0 (m), 1596.0 (w), 1471.1 (m), 1386.3 (w), 1362.4 (w), 1305.0 (w), 1256.5 (s, (N=S=O)), 1102.6 (s, (N=S=O)), 837.0 (s, (Si-O)), 813.9 (m), 775.8 (s), 524.3 (w) cm⁻¹.

C₁₉H₃₄INO₂SSi (495.53)	ber.:	C 46.05	H 6.92	N 2.83
	gef.:	C 46.22	H 6.94	N 2.85

10.7.1.2 Iodmethylsulfoximin 436 via Transmetallierung mit Zinkbromid

In einer Inversapparatur legte man unter Argon in der linken Kammer 18.011 g Methylsulfoximin **40** (48.73 mmol, 1.0 Äq.) in 30 ml abs. THF und 150 ml Diethylether vor. In der rechten Kammer löste/emulgierte man 13.604 g Iod (53.60 mmol, 1.1 Äq.) in 30 ml abs. THF und 150 ml Diethylether. Nach dem Abkühlen der Lösungen auf -78 °C gab man 3.121 g *n*-Butyllithium (~2.5 M in Hexan, 48.73 mmol, 1.0 Äq.) über eine Spritze zur Methylsulfoximin-Lösung. Nach 30 Minuten Reaktionszeit gab man im Argongegenstrom 13.168 g wasserfreies Zinkbromid (58.47 mmol, 1.2 Äq.) zur gelben Lösung des Sulfoximinanions und erwärmte dann binnen 1.5 Stunden auf 0 °C. Hierbei entfärbte sich die Lösung. Weiterhin ging das Zinkbromid in Lösung. Die Organozinkverbindung wurde bei 0 °C innerhalb von 30 Minuten gleichmäßig zur intensiv gerührten Iod-Emulsion/Lösung getropft. Zum Ende der Zugabe beobachtete man eine Phasentrennung: Über einer braunroten Phase (THF-Polymer) schied sich hierbei eine hellgelbe Phase ab. Nach weiteren 15 Minuten bei 0 °C, ließ man auf Raumtemperatur erwärmen. Die Reaktionsmischung wurde in 150 ml Diethylether aufgenommen und mit ges. Na₂S₂O₃-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Diethylether zurückextrahiert. Nach der Trocknung der vereinigten

organischen Phasen über Natriumsulfat und Entfernung der Lösungsmittel im Vakuum erfolgte die Aufreinigung des Rohprodukts durch Flashsäulenchromatographie (Laufmittel: PE/Et₂O = 20:1, 10:1, 3:1). Man erhielt 21.706 g Iodmethylsulfoximin **436** (90 %) als farbloses Öl. {JK-310}

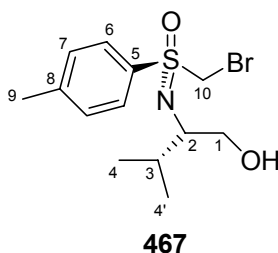


Die analytischen Daten entsprachen den in Kapitel 10.7.1.1 genannten Daten.

10.7.2 Synthese von Brommethylsulfoximinen

10.7.2.1 [*R_S*,*N*(1*S*)]-*N*-[1-(Hydroxymethyl)-2-methylpropyl]-*S*-(brommethyl)-*S*-*para*-tolyl-sulfoximin **467**

Unter Argon wurde zu einer Lösung von 679 mg Methylsulfoximin **468** (2.66 mmol, 1.0 Äq.) in 20 ml abs. Diethylether bei -78 °C über eine Spritze 375 mg *n*-Butyllithium (~2.5 M in Hexan, 5.85 mmol, 2.2 Äq.) gegeben. Nach einer Stunde bei -78 °C tropfte man zu der intensiv gerührten gelben Lösung langsam 456 mg Brom (2.85 mmol, 1.1 Äq.). Das Reaktionsgemisch wurde noch eine weitere Stunde bei -78 °C belassen, bevor es langsam auf Raumtemperatur erwärmt und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt wurde. Hierbei entfärbte sich die Lösung unter Bildung eines weißen Niederschlages. Die Reaktionsmischung wurde in 10 ml Diethylether aufgenommen und mit ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Diethylether zurückextrahiert. Nach Trocknung der vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum erfolgte die Aufreinigung des Rohprodukts durch Flashsäulenchromatographie (Laufmittel: PE/Et₂O = 2:1, 1:1, Et₂O). Man erhielt 297 mg Brommethylsulfoximin **467** (33 %) als hellgelbes Öl. {JK-167}



$R_f = 0.11$ (PE/Et₂O = 1:1).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -44.0$ ($c = 0.25$, DCM).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): $\delta = 1.017$ (d, 4-H₃), 1.042 (d, 4-H'₃), 1.889 (dqq, 3-H), 2.453 (s, 9-H₃), 3.075 (s, br, OH), 3.246 (ddd, 2-H), 3.519 (dd, 1-H), 3.653 ("d", br, 1-H'), 4.541 (d, 10-H), 4.706 (d, 10-H'), 7.362 (d, 7-H₂), 7.933 (d, 6-H₂) ppm.

$J_{1,1'} = 11.2$ Hz, $J_{1,2} = 8.3$ Hz, $J_{1',2} = 2.0$ Hz, $J_{2,3} = 5.2$ Hz, $J_{3,4} = 6.8$ Hz, $J_{3,4'} = 6.8$ Hz, $J_{6,7} = 8.4$ Hz, $J_{10,10'} = 11.7$ Hz.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 300 K): $\delta = 18.64$ (C-4), 20.12 (C-4'), 21.64 (C-9), 31.96 (C-3), 43.18 (C-10), 64.18 (C-2), 65.38 (C-1), 129.71 (C-7), 129.85 (C-6), 133.14 (C-5), 144.75 (C-8) ppm.

ESI-MS (MeOH): m/z (%): 355.9 (99, [M+Na]⁺), 356.9 (19, [M+Na+1]⁺), 357.9 (100, [M+Na+2]⁺).

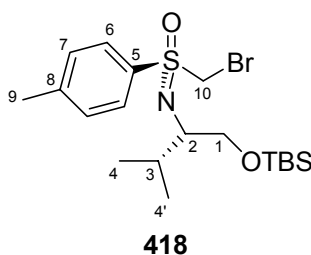
EI-MS: m/z (%): 304 (100, [C₁₂H₁₇BrNOS]⁺), 302 (95, [C₁₂H₁₇BrNOS]⁺), 292 (34, [C₁₀H₁₃BrNO₂S]⁺), 290 (33, [C₁₀H₁₃BrNO₂S]⁺), 139 (73, [C₇H₇OS]⁺), 91 (37, [C₇H₇]⁺).

EI-MS (hochaufgelöst): m/z ber.: 302.0202 [M – CH₂OH]⁺
 gef.: 302.021 (zulässige Abweichung: ± 0.005)

C₁₃H₂₀BrNO₂S (334.27)	ber.:	C 46.71	H 6.03	N 4.19
	gef.:	C 46.77	H 6.03	N 4.19

10.7.2.2 $[R_S, N(1S)]$ - N -{1-[*tert*-Butyl(dimethyl)silanyl-oxymethyl]-2-methylpropyl}- S -(bromomethyl)- S -*para*-tolyl-sulfoximin **418**

In einer Inversapparatur legte man unter Argon in der linken Kammer 539 mg Methylsulfoximin **40** (1.46 mmol, 1.0 Äq.) in 2 ml abs. THF und 10 ml abs. Diethylether vor. In der rechten Kammer löste man 256 mg Brom (1.60 mmol, 1.1 Äq.) in 5 ml abs. Diethylether. Nach dem Abkühlen der Lösungen auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gab man 100 mg *n*-Butyllithium ($\sim 2.5\text{ M}$ in Hexan, 1.55 mmol, 1.1 Äq.) über eine Spritze zur Methylsulfoximin-Lösung. Nach 30 Minuten Reaktionszeit erwärmte man auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ und gab im Argongegenstrom unter intensivem Rühren 478 mg wasserfreies Zinkbromid (2.12 mmol, 1.5 Äq.) zur gelben Lösung des Sulfoximinanions. Anschließend transmetallierte man noch eine Stunde bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Hierbei entfärbte sich die Lösung und das Zinkbromid ging in Lösung. Die Organozinkverbindung wurde bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ in 30 Minuten gleichmäßig zu der intensiv gerührten Brom-Lösung getropft. Zum Ende der Zugabe beobachtet man eine Phasentrennung. Über einer orangen Phase (THF-Polymer) schied sich hierbei eine hellgelbe Phase ab. Nach weiteren 15 Minuten bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, ließ man auf Raumtemperatur erwärmen und beließ das Gemisch noch eine weitere Stunde bei Raumtemperatur. Die Reaktionsmischung wurde mit ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Diethylether zurückextrahiert. Nach der Trocknung der vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und Entfernung der Lösungsmittel im Vakuum erfolgte die Aufreinigung des Rohprodukts durch Flashsäulenchromatographie (Laufmittel: $\text{PE}/\text{Et}_2\text{O} = 10:1$). Man erhielt 448 mg Brommethylsulfoximin **418** (69 %) als farbloses Öl. {JK-244}



$R_f = 0.41$ ($\text{PE}/\text{Et}_2\text{O} = 5:1$).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -26.7$ ($c = 1.05$, DCM).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 0.035 (s, br, 2 x Si(CH₃)₂), 0.884 (s, SiC(CH₃)₃), 0.945 (d, 4-H₃), 1.031 (d, 4-H'₃), 2.030 (dq, 3-H), 2.443 (s, 9-H₃), 3.255 (ddd, 2-H), 3.591 (d, 1-H), 3.622 (d, 1-H'), 4.525 (d, 10-H), 4.550 (d, 10-H'), 7.329 (d, 7-H₂), 7.902 (d, 6-H₂) ppm.

$J_{1,2}$ = 6.8 Hz, $J_{1',2}$ = 6.4 Hz, $J_{2,3}$ = 3.4 Hz, $J_{3,4}$ = 6.8 Hz, $J_{3,4'}$ = 6.9 Hz, $J_{6,7}$ = 8.3 Hz, $J_{10,10'}$ = 11.4 Hz.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = -5.30, -5.12 (2 x Si(CH₃)₂), 16.72 (C-4), 18.52 (SiC(CH₃)₃), 20.64 (C-4'), 21.71 (C-9), 26.15 (SiC(CH₃)₃), 30.24 (C-3), 44.66 (C-10), 62.32 (C-2), 66.19 (C-1), 129.65 (C-7), 129.99 (C-6), 134.22 (C-5), 144.33 (C-8) ppm.

ESI-MS (MeOH): m/z (%): 448.2 (100, [M+H]⁺), 450.2 (95, [M+H+2]⁺), 470.2 (60, [M+Na]⁺), 472.2 (70, [M+Na+2]⁺).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2974.6 (s, (C-H_{aliph.})), 2930.5 (s, (C-H_{aliph.})), 2859.6 (s), 1597.5 (w), 1472.0 (w), 1382.6 (m), 1258.4 (m, (N=S=O)), 1181.7 (m), 1119.7 (s, (N=S=O)), 1019.8 (w), 837.3 (m, (Si-O)), 815.1 (m), 776.9 (m), 718.2 (w), 666.0 (m, (C-Br)) cm⁻¹.

C₁₉H₃₄NO₂SSi (448.53)	ber.:	C 50.88	H 7.64	N 3.12
	gef.:	C 50.84	H 7.61	N 3.14

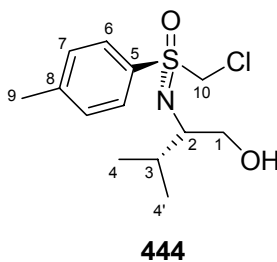
10.7.3 Synthese von Chlormethylsulfoximinen

10.7.3.1 AAV-10: Öffnung cyclischer Sulfonimide mit Chlormethyl-lithium unter Babierbedingungen zu den Chlormethylsulfoximinen

Unter Argon gab man zu einer Lösung des Sulfonimids (1.0 Äq.) in abs. THF (4 ml/mmol) Chloriodmethan (2.6 - 5 Äq.). Anschließend kühlte man die Lösung auf -78 °C und gab unter Rühren sehr langsam und gleichmäßig (innerhalb von 50 Minuten – 1.5 h) *n*-Butyllithium (2.6 - 5 Äq., ~2.5 M in Hexan) zu. Nachdem man das Reaktionsgemisch eine Stunde bei -78 °C gerührt hatte, gab man unter intensivem Rühren bei -78 °C ges. NaHCO₃-Lösung (6 ml/mmol) hinzu und erwärmte auf Raumtemperatur. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase dreimal mit Diethylether (6 ml/mmol) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel anschließend im Vakuum entfernt. Nach drei Tagen im Ölpumpenvakuum wurde der Rückstand flashsäulenchromatographisch (Laufmittel: PE/Et₂O) aufgereinigt. Man erhielt die Chlormethylsulfoximine als farblose Öle oder farblose Feststoffe.

10.7.3.1.1 [*R_S*,*N*(1*S*)]-*N*-[1-(Hydroxymethyl)-2-methylpropyl]-*S*-(chlormethyl)-*S*-*para*-tolyl-sulfoximin **444**

Nach AAV-10 ergab die Reaktion von 4.048 g Sulfonimidat **23** (16.91 mmol, 1 Äq.) mit 6.1 ml Chloriodmethan (83.57 mmol, 5 Äq.) und 5.353 g *n*-Butyllithium (~2.5 M in Hexan, 83.57 mmol, 5 Äq.) nach flashchromatographischer Aufreinigung (Laufmittel: PE/Et₂O = 1:1, 1:2) 2.338 g Chlormethylsulfoximin **444** (48 %) als farbloses Öl. {JK-312, JK-316}



$R_f = 0.09$ (PE/Et₂O = 1:1).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -34$ ($c = 1$, DCM).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): $\delta = 1.022$ (d, 4-H₃), 1.041 (d, 4-H'₃), 1.881 (dq, 3-H), 2.459 (s, 9-H₃), 3.016 (s, br, OH), 3.234 (ddd, 2-H), 3.527 (dd, 1-H), 3.662 (dd, 1-H'), 4.558 (d, 10-H), 4.805 (d, 10-H'), 7.370 (d, 7-H₂), 7.938 (d, 6-H₂) ppm.

$J_{1,1'} = 11.2$ Hz, $J_{1,2} = 8.3$ Hz, $J_{1',2} = 2.1$ Hz, $J_{2,3} = 5.2$ Hz, $J_{3,4} = 6.8$ Hz, $J_{3,4'} = 6.9$ Hz, $J_{6,7} = 8.4$ Hz, $J_{10,10'} = 12.3$ Hz.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 300 K): $\delta = 18.72$ (C-4), 20.19 (C-4'), 21.72 (C-9), 32.06 (C-3), 64.39 (C-2), 65.52 (C-1), 56.21 (C-10), 129.85 (C-7), 129.95 (C-6), 132.99 (C-5), 144.93 (C-8) ppm.

ESI-MS (CHCl₃, MeOH): m/z (%): 312.1 (100, [M+Na]⁺), 313.1 (15, [M+Na+1]⁺), 314.1 (38, [M+Na+2]⁺).

EI-MS: m/z (%): 292 (16, [M+H]⁺), 290 (40, [M+H]⁺), 260 (38, [C₁₂H₁₇ClNO₂S]⁺), 258 (100, [C₁₂H₁₇ClNO₂S]⁺), 248 (10, [C₁₀H₁₃ClNO₂S]⁺), 246 (29, [C₁₀H₁₃ClNO₂S]⁺), 139 (40, [C₇H₇OS]⁺), 91 (15, [C₇H₇]⁺).

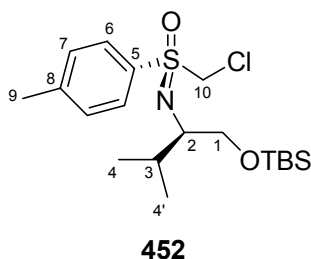
EI-MS (hochaufgelöst): m/z ber.: 290.0977 [M+H]⁺
gef.: 290.0976 (zulässige Abweichung: ± 0.003)

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3491.9 (m, (O-H)), 2960.0 (s, (C-H_{aliph.})), 2873.9 (m, (C-H_{aliph.})), 1597.4 (m), 1492.4 (w), 1467.0 (m), 1263.5 (s, (N=S=O)), 1135.3 (s, (N=S=O)), 1082.8 (m), 1018.7 (m), 861.5 (w), 808.7 (m), 711.4 (m, (C-Cl)), 628.8 (w), 526.8 (m, (C-Cl)) cm⁻¹.

10.7.3.1.2 [*S_S*,*N*(1*R*)]-*N*-{1-[*tert*-Butyl(dimethyl)silanyl-oxymethyl]-2-methylpropyl}-*S*-(chloromethyl)-*S*-*para*-tolyl-sulfoximin **452**

Nach AAV-10 ergab die Reaktion von 10.500 g Sulfonimidat *ent*-**23**^[241] (43.9 mmol, 1.0 Äq.) mit 8.3 ml Chloriodmethan (114.1 mmol, 2.6 Äq.) und 7.307 g *n*-Butyllithium (~2.5 M in Hexan, 114.1 mmol, 2.6 Äq.) 13.731 g hellgelbes Öl, welches abweichend von AAV-10 ohne flashchromatographische Aufreinigung für die Einführung der TBS-Schutzgruppe verwendet wurde.

Dazu löste man das Rohprodukt in 100 ml DCM und gab 536 mg Dimethylaminopyridin (4.39 mmol, 0.1 Äq.) und 7.7 ml Me₂NEt (70.7 mmol, 1.6 Äq.) zu der Lösung. Anschließend kühlte man die Reaktionsmischung auf 0 °C ab und gab 7.932 g TBSCl (52.6 mmol, 1.2 Äq.) zu. Nach Beendigung der Zugabe rührte man die Mischung noch eine Minute bei 0 °C und sechs Stunden bei Raumtemperatur. Die Reaktionslösung wurde dann unter kräftigem Rühren auf 100 ml Eiswasser gegeben. Nach dem Erwärmen auf Raumtemperatur trennte man die Phasen und extrahierte die wässrige Phase zweimal mit 50 ml DCM und zweimal mit 50 ml Diethylether zurück. Die vereinigten organischen Phasen trocknete man über Natriumsulfat und entfernte das Lösungsmittel anschließend im Vakuum. Nach flashchromatographischer Aufreinigung (Laufmittel: PE/Et₂O = 10:1, 7:1, 5:1) erhielt man 13.862 g Chlormethylsulfoximin **452** (78 %) als farbloses Öl. {JK-377, JK-379}



R_f = 0.27 (PE/Et₂O = 5:1).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +18.8$ (*c* = 1, DCM).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 0.042 (s, br, 2 x Si(CH₃)₂), 0.889 (s, SiC(CH₃)₃), 0.947 (d, 4-H₃), 1.028 (d, 4-H'₃), 2.028 (dq, 3-H), 2.439 (s, 9-H₃), 3.249 (ddd, 2-H),

3.599 (dd, 1-H), 3.635 (dd, 1-H'), 4.540 (d, 10-H), 4.659 (d, 10-H'), 7.329 (d, 7-H₂), 7.906 (d, 6-H₂) ppm.

$J_{1,1'} = 10.0$ Hz, $J_{1,2} = 6.9$ Hz, $J_{1',2} = 6.4$ Hz, $J_{2,3} = 3.4$ Hz, $J_{3,4} = 6.8$ Hz, $J_{3,4'} = 6.9$ Hz, $J_{6,7} = 8.3$ Hz, $J_{10,10'} = 12.1$ Hz.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 300 K): $\delta = -5.30$, -5.13 (2 x Si(CH₃)₂), 16.69 (C-4), 18.51 (SiC(CH₃)₃), 20.60 (C-4'), 21.70 (C-9), 26.14 (SiC(CH₃)₃), 30.18 (C-3), 57.49 (C-10), 62.26 (C-2), 66.22 (C-1), 129.68 (C-7), 130.02 (C-6), 133.96 (C-5), 144.36 (C-8) ppm.

ESI-MS (MeOH): m/z (%): 426.2 (100, [M+Na]⁺), 427.2 (26, [M+Na+1]⁺), 428.2 (46, [M+Na+2]⁺).

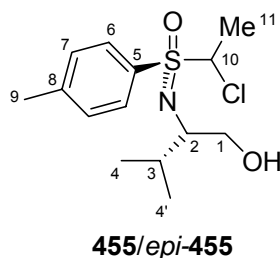
IR (Film): $\tilde{\nu} = 2956.4$ (s, (C-H_{aliph.})), 2929.3 (s, (C-H_{aliph.})), 2857.7 (s), 1597.6 (w), 1492.4 (w), 1471.3 (m), 1388.2 (m), 1362.1 (m), 1305.5 (m), 1258.2 (s, (N=S=O)), 1138.2 (s), 1102.4 (s, (N=S=O)), 1018.9 (w), 1006.1 (w), 837.4 (s, (Si-O)), 814.9 (m), 776.8 (s), 709.1 (m, (C-Cl)), 665.9 (m) cm⁻¹.

C₁₉H₃₄ClNO₂SSi (404.08)	ber.:	C 56.47	H 8.48	N 3.47
	gef.:	C 56.26	H 8.50	N 3.44

10.7.3.1.3 [*R_S*,*N*(1*S*)]-*N*-[1-(Hydroxymethyl)-2-methylpropyl]-*S*-(1-chlorethyl)-*S*-*para*-tolyl-sulfoximine 455/*epi*-455

Unter Argon wurde eine Lösung von 3.000 g Sulfonimidat **23** (12.53 mmol, 1.0 Äq.) in 40 ml abs. THF mit 5.527 g Chloriodmethan (31.34 mmol, 2.5 Äq.) versetzt. Anschließend kühlte man die Lösung auf -78 °C und tropfte unter intensiven Rühren innerhalb von 30 Minuten gleichmäßig 2.007 g *n*-Butyllithium (~2.5 M in Hexan, 31.34 mmol, 2.5 Äq.) zu. Nachdem man das gelbe, trübe Reaktionsgemisch eine Stunde bei -78 °C gerührt hatte, gab man unter intensivem Rühren bei -78 °C 4.448 g Methyljodid (31.34 mmol, 2.5 Äq.) hinzu, erwärmte dann auf Raumtemperatur und rührte die Mischung noch 2.5 Stunden bei Raumtemperatur. Die Reaktionsmischung wurde dann in 40 ml Diethylether aufgenommen und auf 80 ml ges. NaHCO₃-Lösung gegeben. Nach dem Erwärmen auf Raumtemperatur und der Phasentrennung wurde die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel anschließend im Vakuum entfernt. Nach drei Tagen im Membranpumpenvakuum wurde der ölige, gelbe Rückstand flashsäulenchromatographisch aufgereinigt (Laufmittel:

PE/Et₂O = 3:1 - 1:3). Man erhielt 1.267 g der Chlorethylsulfoximine **455/epi-455** (33 %) als farbloses Öl. {JK-355}



Chlorethylsulfoximin **455**:

R_f = 0.09 (PE/Et₂O = 1:1).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 0.996 (d, 4-H₃), 1.020 (d, 4-H'₃), 1.735 (d, 11-H₃), 1.861 (dq, 3-H), 2.459 (s, 9-H₃), 3.000 (s, br, OH), 3.273 (ddd, 2-H), 3.506 (dd, 1-H), 3.626 (m, br, 1-H'), 5.187 (q, 10-H), 7.365 (d, 7-H₂), 7.895 (d, 6-H₂) ppm.

$J_{1,1'} = 11.1$ Hz, $J_{1,2} = 8.2$ Hz, $J_{1',2} = 3.3$ Hz, $J_{2,3} = 5.1$ Hz, $J_{3,4} = 6.8$ Hz, $J_{3,4'} = 6.8$ Hz, $J_{6,7} = 8.3$ Hz, $J_{10,11} = 6.8$ Hz.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 18.86 (C-4), 19.88 (C-4'), 20.44 (C-11), 21.72 (C-9), 32.16 (C-3), 63.90 (C-2), 65.27 (C-1), 68.81 (C-10), 129.64 (C-7), 130.84 (C-5), 131.13 (C-6), 144.78 (C-8) ppm.

Chlorethylsulfoximin *epi*-**455**:

R_f = 0.13 (PE/Et₂O = 1:1).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 0.978 (d, 4-H₃), 1.009 (d, 4-H'₃), 1.803 (d, 11-H₃), 1.859 (dq, 3-H), 2.453 (s, 9-H₃), 2.958 (s, br, OH), 3.350 (ddd, 2-H), 3.541 (dd, 1-H), 3.625 (m, br, 1-H'), 4.935 (q, 10-H), 7.358 (d, 7-H₂), 7.908 (d, 6-H₂) ppm.

$J_{1,1'} = 10.9$ Hz, $J_{1,2} = 8.1$ Hz, $J_{1',2} = 3.5$ Hz, $J_{2,3} = 4.9$ Hz, $J_{3,4} = 6.8$ Hz, $J_{3,4'} = 6.8$ Hz, $J_{6,7} = 8.2$ Hz, $J_{10,11} = 6.8$ Hz.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 18.73 (C-4), 19.69 (C-4'), 20.17 (C-11), 21.68 (C-9), 32.24 (C-3), 63.18 (C-2), 65.21 (C-1), 71.94 (C-10), 129.68 (C-7), 130.74 (C-6), 132.20 (C-5), 144.63 (C-8) ppm.

Chlorethylsulfoximine **455/epi-455**:

ESI-MS (MeOH): m/z (%): 328.2 (39, $[M+Na]^+$), 326.2 (100, $[M+Na]^+$).

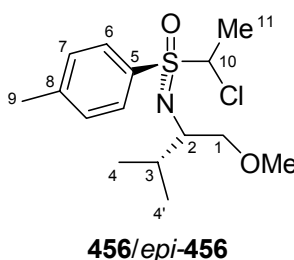
EI-MS: m/z (%): 274 (11, $[C_{13}H_{19}ClNOS]^+$), 272 (33, $[C_{13}H_{19}ClNOS]^+$), 262 (2, $[C_{11}H_{15}ClNOS]^+$), 260 (4, $[C_{11}H_{15}ClNOS]^+$), 139 (100, $[C_7H_7OS]^+$).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3493.8 (m, (O-H)), 2960.0 (s, (C-H_{aliph.})), 2935.3 (s, (C-H_{aliph.})), 2872.6 (s), 1596.0 (m), 1491.9 (w), 1446.3 (m), 1400.6 (m), 1383.8 (m), 1367.0 (m), 1267.6 (s, (N=S=O)), 1180.8 (m), 1124.2 (s), 1083.8 (s), 1045.0 (s), 1019.1 (m, (N=S=O)), 976.1 (w), 815.36 (m), 738.0 (w), 721.4 (w), 692.3 (m, (C-Cl)), 635.5 (m) cm^{-1} .

C₁₄H₂₂ClNO₂S (303.85)	ber.:	C 55.34	H 7.30	N 4.61
	gef.:	C 55.06	H 7.43	N 4.32

10.7.3.1.4 [RS,N(1S)]-N-[1-(Methoxymethyl)-2-methylpropyl]-S-(1-chlorethyl)-S-*para*-tolyl-sulfoximin **456/epi-456**

Neben den Chlorethylsulfoximin **455/epi-455** konnten durch die flashchromatographischen Aufreinigung 819 mg der *O*-methylierten Chlorethylsulfoximine **456/epi-456** (21 %) in Form eines farblosen Öls isoliert werden. {JK-355}



(*R_S*,*S*)-Cl-Et-S(*N*_{Val}OMe) **456**:

R_f = 0.37 (PE/Et₂O = 1:1).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 0.950 (d, 4-H₃), 1.004 (d, 4-H'₃), 1.820 (d, 11-H₃), 1.906 (m, 3-H), 2.438 (s, 9-H₃), 3.193 (s, OCH₃), 3.303 (m, 1-H), 3.306 (m, 2-H), 3.365 (m, 1-H'), 5.068 (q, 10-H), 7.324 (d, 7-H₂), 7.862 (d, 6-H₂) ppm.

$J_{3,4}$ = 6.7 Hz, $J_{3,4'}$ = 6.8 Hz, $J_{6,7}$ = 8.2 Hz, $J_{10,11}$ = 6.7 Hz.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 17.80 (C-4), 20.02 (C-4'), 19.26 (C-11), 21.67 (C-9), 31.56 (C-3), 58.62 (OCH₃), 59.73 (C-2), 70.26 (C-10), 75.83 (C-1), 129.35 (C-7), 130.72 (C-6), 133.93 (C-5), 143.92 (C-8) ppm.

(*R,S,S*)-Cl-Et-S(*N*_{Val}OMe) *epi*-**456**:

R_f = 0.41 (PE/Et₂O = 1:1).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 0.952 (d, 4-H₃), 1.002 (d, 4-H'₃), 1.730 (d, 11-H₃), 1.906 (m, 3-H), 2.443 (s, 9-H₃), 3.203 (s, OCH₃), 3.303 (m, 1-H), 3.306 (m, 2-H), 3.365 (m, 1-H'), 4.893 (q, 10-H), 7.328 (d, 7-H₂), 7.885 (d, 6-H₂) ppm.

*J*_{3,4} = 6.8 Hz, *J*_{3,4'} = 6.9 Hz, *J*_{6,7} = 8.2 Hz, *J*_{10,11} = 6.8 Hz.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 17.65 (C-4), 19.99 (C-4'), 20.45 (C-11), 21.75 (C-9), 31.58 (C-3), 58.63 (OCH₃), 59.51 (C-2), 72.33 (C-10), 75.91 (C-1), 129.69 (C-7), 130.95 (C-6), 133.56 (C-5), 144.07 (C-8) ppm.

(*R,S,S*)-Cl-Et-S(*N*_{Val}OMe) **456**/*epi*-**456**:

ESI-MS (MeOH): *m/z* (%): 342.2 (39, [M+Na]⁺), 340.2 (100, [M+Na]⁺).

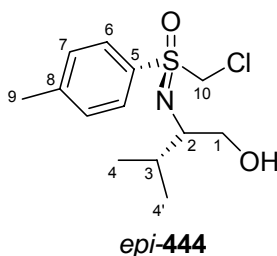
EI-MS: *m/z* (%): 274 (11, [C₁₃H₁₉CINOS]⁺), 272 (33, [C₁₃H₁₉CINOS]⁺), 262 (2, [C₁₁H₁₅CINOS]⁺), 260 (4, [C₁₁H₁₅CINOS]⁺), 139 (100, [C₇H₇OS]⁺).

EI-MS (hochaufgelöst): *m/z* ber.: 272.0872 [M – CH₂OMe]⁺
gef.: 272.0858 (zulässige Abweichung: ±0.003)

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2960.9 (s, (C-H_{aliph.})), 2928.6 (s, (C-H_{aliph.})), 2873.1 (s), 1596.0 (m), 1492.0 (w), 1448.2 (m), 1385.0 (m), 1366.2 (m), 1269.0 (s, (N=S=O)), 1180.5 (m), 1151.0 (s, (C-O-C)), 1120.7 (s, (N=S=O)), 1084.7 (m), 1043.6 (m), 1019.2 (w), 974.1 (w), 885.36 (w), 814.8 (m), 737.4 (w), 720.1 (w), 689.8 (m), 636.6 (m) cm⁻¹.

10.7.3.1.5 [*S,S,N*(1*S*)]-*N*-[1-(Hydroxymethyl)-2-methylpropyl]-*S*-(chlormethyl)-*S*-*para*-tolyl-sulfoximin *epi*-**444**

Nach AAV-10 ergab die Reaktion von 10.416 g Sulfonimidat *epi*-**23** (43.52 mmol, 1.0 Äq.) mit 8.6 ml Chloriodmethan (117.51 mmol, 2.7 Äq.) und 7.025 g *n*-Butyllithium (~2.5 M in Hexan, 109.67 mmol, 2.5 Äq.) nach flashchromatographischer Aufreinigung (Laufmittel: PE/Et₂O = 1:2, 1:3) 3.811 g Chlormethylsulfoximin *epi*-**444** (30 %) als farblose Kristalle. {JK-367}



$R_f = 0.30$ (PE/Et₂O = 1:3).

Schmp.: 91 °C.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -51.9$ ($c = 1$, DCM).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): $\delta = 0.950$ (d, 4-H₃), 0.968 (d, 4-H'₃), 1.797 (dq, 3-H), 2.454 (s, 9-H₃), 2.767 (dd, OH), 3.033 (ddd, 2-H), 3.527 (ddd, 1-H), 3.614 (ddd, 1-H'), 4.622 (d, 10-H), 4.700 (d, 10-H'), 7.368 (d, 7-H₂), 7.825 (d, 6-H₂) ppm.

$J_{1,1'} = 11.4$ Hz, $J_{1,2} = 8.0$ Hz, $J_{1,OH} = 4.1$ Hz, $J_{1',2} = 3.0$ Hz, $J_{1',OH} = 9.0$ Hz, $J_{2,3} = 5.5$ Hz, $J_{3,4} = 6.8$ Hz, $J_{3,4'} = 6.8$ Hz, $J_{6,7} = 8.3$ Hz, $J_{10,10'} = 12.1$ Hz.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 300 K): $\delta = 18.92$ (C-4), 19.81 (C-4'), 21.69 (C-9), 31.92 (C-3), 59.61 (C-10), 63.72 (C-2), 65.45 (C-1), 129.91 (C-6), 130.02 (C-7), 132.31 (C-5), 144.77 (C-8) ppm.

ESI-MS (CHCl₃, MeOH): m/z (%): 312.1 (100, [M+Na]⁺), 313.1 (18, [M+Na+1]⁺), 314.1 (41, [M+Na+2]⁺).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu} = 3497.4$ (m, (O-H)), 3066.7 (w, (C-H_{aromat.})), 3001.4 (m, (C-H_{aromat.})), 2965.3 (s, (C-H_{aliph.})), 2930.0 (s, (C-H_{aliph.})), 2870.7 (m), 1596.4 (m), 1488.6 (m), 1465.3 (m), 1385.3 (s), 1258.9 (s, (N=S=O)), 1236.4 (s), 1153.0 (s), 1123.4 (s), 1090.1 (s, (N=S=O)), 1051.8 (m), 981.4 (m), 962.0 (m), 953.1 (m), 864.4 (s), 807.8 (s), 714.2 (s, (C-Cl)), 629.0 (m), 534.6 (m, (C-Cl)) cm⁻¹.

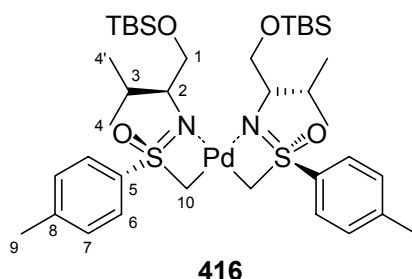
C₁₃H₂₀ClNO₂S (289.82)	ber.:	C 53.87	H 6.96	N 4.83
	gef.:	C 53.98	H 6.97	N 4.79

Von dieser Verbindung wurden Einkristalle erhalten, die sich für die Kristallstrukturanalyse eignen. Die zugehörigen Strukturdaten sind in Kapitel 11.3 aufgelistet.

10.8 Versuche zur Etablierung von Kreuzkupplungsreaktionen an Sulfoximinen

10.8.1 Bis([S_S,N(1S)]-N-{1-[*tert*-Butyl(dimethyl)silanyl-oxymethyl]-2-methylpropyl}-S-methylen-S-*para*-tolyl-sulfoximino)palladat(II) **416**

398 mg Methylsulfoximin **40** (1.08 mmol, 10.0 Äq.) wurden unter Argon in 15 ml abs. THF gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dann tropfte man in zwei Minuten eine Lösung von 426 mg LiHMDS (2.47 mmol, 22.9 Äq.) in 25 ml abs. THF zu. Nach 1.5 Stunden bei 0 °C gab man eine Lösung von 62 mg Bis(dibenzylidenacetone)palladium(0) (0.11 mmol, 1.0 Äq.), 22 mg Tri-*tert*-butylphosphan (1.19 mmol, 0.9 Äq.) und 187 mg Brombenzol (1.19 mmol, 11.1 Äq.) in 15 ml abs. THF zu, rührte die rote Reaktionslösung über Nacht und ließ hierbei langsam auf Raumtemperatur erwärmen. Anschließend wurde die inzwischen gelbe Reaktionslösung in 50 ml Ether aufgenommen und mit 50 ml ges. NH₄Cl-Lösung extrahiert. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase zweimal mit 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und anschließend im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Nach flashchromatographischer Trennung (Laufmittel: PE/Et₂O = 5:1 – 1:1) erhielt man 39 mg des Palladats **416** (43 %) als gelben Feststoff. {JK-152, JK-210, JK-211}



$R_f = 0.31$ (PE/Et₂O = 2:1).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): $\delta = -0.268, -0.256$ (s, 2 x Si(CH₃)₂), 0.696 (s, SiC(CH₃)₃), 0.999 (d, 4-H₃), 1.137 (d, 4-H'₃), 1.807 (dqq, 3-H), 1.989 (d, 10-H), 2.136 (d, 10-H'), 2.433 (s, 9-H₃), 2.876 (ddd, 2-H), 3.238 (dd, 1-H), 3.516 (dd, 1-H'), 7.328 (d, 7-H₂), 8.460 (d, 6-H₂) ppm.

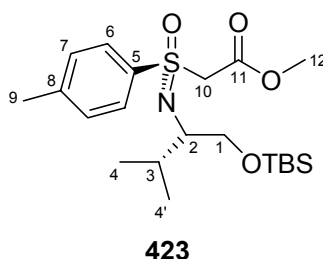
$J_{1,1'} = 10.1$ Hz, $J_{1,2} = 5.1$ Hz, $J_{1',2} = 7.3$ Hz, $J_{2,3} = 6.9$ Hz, $J_{3,4} = 6.8$ Hz, $J_{3,4'} = 6.8$ Hz, $J_{6,7} = 8.3$ Hz, $J_{10,10'} = 10.1$ Hz.

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3 , 300 K): $\delta = -5.62$, -5.60 (2 x $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 18.31 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 19.38 (C-10), 20.20 (C-4, C-4'), 21.55 (C-9), 25.89 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 32.17 (C-3), 59.14 (C-2), 67.12 (C-1), 128.67 (C-6), 129.49 (C-7), 139.70 (C-5), 142.99 (C-8) ppm.

ESI-MS (MeOH): m/z (%): 839.4 (3, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 840.4 (2, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 841.4 (27, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 842.4 (68, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 843.4 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 844.4 (50, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 845.4 (89, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 846.4 (37, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 847.4 (48, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 848.4 (25, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 849.4 (9, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 850.4 (2, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

10.8.2 **$[\text{S}_\text{S}, \text{N}(1\text{S})]$ -N-{1-[*tert*-Butyl(dimethyl)silanyl-oxymethyl]-2-methylpropyl}-S-(methyloxycarbonylmethyl)-S-*para*-tolyl-sulfoximin 423**

In Modifikation einer Literaturvorschrift^[57] wurden 3.472 g Methylsulfoximin **40** (9.4 mmol, 1.0 Äq.) unter Argon in 50 ml abs. THF gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dann gab man in vier Minuten eine Lösung von 3.710 g LiHMDS (21.5 mmol, 2.3 Äq.) in 50 ml abs. THF zu. Nach einer Stunde bei 0 °C kühlte man die Reaktionsmischung auf -78 °C und tropfte in drei Minuten 1.267 g Dimethylcarbonat (14.0 mmol, 1.5 Äq.) zu. Nach 75 Minuten erwärmte man auf 0 °C, gab die Reaktionslösung auf 50 ml ges. NH_4Cl -Lösung, emulgierte die Phasen 30 Minuten und überschichtete anschließend mit 50 ml Diethylether. Nach der Extraktion und Phasentrennung wurde die wässrige Phase dreimal mit 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und anschließend im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Nach einer Säulenfiltration über Kieselgel (Laufmittel: Et_2O) erhielt man 3.880 g Methyloxycarbonylmethylsulfoximin **423** (97 %) als farbloses Öl. {JK-141, JK-153}



$R_f = 0.29$ (PE/ $\text{Et}_2\text{O} = 1:1$).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -4.6$ ($c = 1$, DCM).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 0.023 (s, br, 2 x Si(CH₃)₂), 0.877 (s, SiC(CH₃)₃), 0.926 (d, 4-H₃), 0.998 (d, 4-H'₃), 2.053 (dq, 3-H), 2.433 (s, 9-H₃), 3.267 (ddd, 2-H), 3.573 (d, 1-H), 3.610 (d, 1-H'), 3.633 (s, 12-H₃), 4.048 (d, 10-H), 4.243 (d, 10-H'), 7.315 (d, 7-H₂), 7.865 (d, 6-H₂) ppm.

$J_{1,2} = 7.5$ Hz, $J_{1',2} = 6.1$ Hz, $J_{2,3} = 3.3$ Hz, $J_{3,4} = 6.8$ Hz, $J_{3,4'} = 6.9$ Hz, $J_{6,7} = 8.3$ Hz, $J_{10,10'} = 13.4$ Hz.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = -5.31, -5.16 (2 x Si(CH₃)₂), 16.41 (C-4), 18.49 (SiC(CH₃)₃), 20.57 (C-4'), 21.68 (C-9), 26.13 (SiC(CH₃)₃), 29.80 (C-3), 52.71 (C-10), 60.04 (C-10), 61.91 (C-2), 66.00 (C-1), 129.28 (C-6), 129.62 (C-7), 136.84 (C-5), 144.02 (C-8), 164.08 (C-11) ppm.

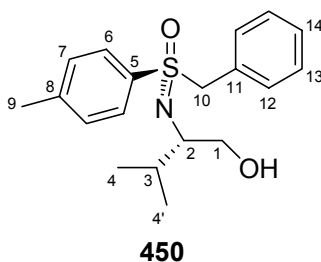
ESI-MS (MeOH/CHCl₃): m/z (%): 450.3 (100, [M+Na]⁺), 428.3 (5, [M]⁺).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2956.4 (s, (C-H_{aliph.})), 2857.6 (m, (C-H_{aliph.})), 1746.0 (s, (C=O)), 1597.0 (w), 1463.2 (m), 1436.2 (m), 1387.8 (m), 1362.4 (m), 1274.2 (s, (N=S=O)), 1141.0 (s), 1103.0 (s, (N=S=O)), 1007.1 (m), 813.7 (s, (Si-O)), 777.3 (m), 709.5 (w), 666.2 (m), 606.6 (m) cm⁻¹.

C₂₁H₃₇NO₄SSi (427.67)	ber.:	C 58.98	H 8.72	N 3.28
	gef.:	C 59.04	H 8.77	N 3.25

10.8.3 [S_S,N(1S)]-N-[(1-Hydroxymethyl)-2-methylpropyl]-S-(Phenylmethyl)-S-*para*-tolyl-sulfoximin **450**

Zu einer Lösung von 300 mg Chlormethylsulfoximin **444** (1.04 mmol, 1.0 Äq.) in 5 ml abs. THF und 0.5 ml abs. NMP unter Argon gab man im Argongegenstrom 76 mg Fe(acac)₃ (0.21 mmol, 0.2 Äq.). Zu der intensiv gerührten roten Lösung wurden bei 0 °C langsam 3.385 g Phenylmagnesiumbromid-Lösung (in THF) **408** (3.21 mmol, 3.1 Äq.) getropft. Hierbei färbte sich die Lösung unter Bildung eines braunen Niederschlages dunkelbraun. Das Reaktionsgemisch rührte man noch eine Stunde bei 0 °C, nahm dann in 10 ml Diethylether auf und extrahierte mit ges. NH₄Cl-Lösung. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Diethylether zurückextrahiert. Nach der Trocknung der vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum erfolgte die Aufreinigung des Rohprodukts durch Flashsäulenchromatographie (Laufmittel: PE/Et₂O = 7:1, 5:1). Man erhielt 28 mg Benzylsulfoximin **450** (8 %) als farbloses Öl. {JK-326}



$R_f = 0.08$ (PE/Et₂O = 1:2).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 0.960 (d, 4-H₃), 0.979 (d, 4-H'₃), 1.843 (dq, 3-H), 2.404 (s, 9-H₃), 2.861 (s, br, OH), 3.190 (ddd, 2-H), 3.514 (dd, 1-H), 3.579 (m, br, 1-H'), 4.298 (d, 10-H), 4.512 (d, 10-H'), 6.987 (d, 12-H₂), 7.207 (m, 13-H₂), 7.211 (d, 7-H₂), 7.267 (m, 14-H), 7.515 (d, 6-H₂) ppm.

$J_{1,1'} = 10.6$ Hz, $J_{1,2} = 7.8$ Hz, $J_{1',2} = 3.6$ Hz, $J_{2,3} = 5.3$ Hz, $J_{3,4} = 6.8$ Hz, $J_{3,4'} = 6.8$ Hz, $J_{6,7} = 8.3$ Hz, $J_{10,10'} = 13.6$ Hz, $J_{12,13} = 8.4$ Hz.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 19.09 (C-4), 19.57 (C-4'), 21.65 (C-9), 32.22 (C-3), 62.35 (C-10), 63.10 (C-2), 64.88 (C-1), 128.40 (C-7), 128.53 (C-14), 129.57 (C-13), 129.69 (C-11), 129.72 (C-6), 131.10 (C-12), 134.30 (C-5), 143.94 (C-8) ppm.

ESI-MS (MeOH): m/z (%): 354.2 (100, [M+Na]⁺), 355.2 (20, [M+Na+1]⁺), 356.2 (6, [M+Na+2]⁺).

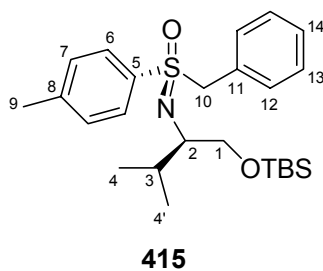
EI-MS: m/z (%): 300 (54, [C₁₈H₂₂NOS]⁺), 139 (85, [C₇H₇OS]⁺), 91 (100, [C₇H₄]⁺).

EI-MS (hochaufgelöst): m/z ber.: 300.1422 [M-CH₂OH]⁺
gef.: 300.1414 (zulässige Abweichung: ± 0.002)

10.8.4 [*R*_S,*N*(1*R*)]-*N*-{1-[*tert*-Butyl(dimethyl)silanyl-oxymethyl]-2-methylpropyl}-*S*-(phenylmethyl)-*S*-*para*-tolyl-sulfoximin 415

Unter Argon wurde eine Lösung von 512 mg Chlormethylsulfoximin **452** (1.27 mmol, 1.0 Äq.) in 5 ml abs. THF und 0.5 ml abs. NMP im Argongegenstrom mit 45 mg Fe(acac)₃ (0.13 mmol, 0.1 Äq.) versetzt. Zu der intensiv gerührten roten Lösung tropfte man bei Raumtemperatur (Kühlung mit einem Wasserbad) langsam 2.670 g Phenylmagnesiumbromid-Lösung (in THF) **408** (2.53 mmol, 2.0 Äq.). Hierbei färbte sich die Lösung unter Bildung eines braunen Niederschlages dunkelbraun. Das Reaktionsgemisch wurde 10 Minuten bei

Raumtemperatur gerührt, in 10 ml Diethylether aufgenommen und mit ges. NH_4Cl -Lösung extrahiert. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Diethylether zurückextrahiert. Nach der Trocknung der vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum erfolgte die Aufreinigung des Rohprodukts durch Flashsäulenchromatographie (Laufmittel: $\text{PE}/\text{Et}_2\text{O} = 7:1, 5:1$). Man erhielt 184 mg Benzylsulfoximin **415** (33 %) als farbloses Öl. {JK-394, JK-395}



$R_f = 0.21$ ($\text{PE}/\text{Et}_2\text{O} = 2:1$).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +31.4$ ($c = 0.94$, DCM).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 300 K): $\delta = -0.017, -0.028$ (2 x s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.853 (s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.914 (d, 4- H_3), 0.957 (d, 4- H'_3), 2.002 (dq, 3-H), 2.383 (s, 9- H_3), 3.140 (ddd, 2-H), 3.527 (dd, 1-H), 3.571 (dd, 1- H'), 4.239 (d, 10-H), 4.443 (d, 10- H'), 7.029 (d, 12- H_2), 7.172 (d, 7- H_2), 7.190 (m, 13- H_2), 7.241 (m, 14-H), 7.551 (d, 6- H_2) ppm.
 $J_{1,1'} = 10.0$ Hz, $J_{1,2} = 6.0$ Hz, $J_{1',2} = 7.5$ Hz, $J_{2,3} = 3.2$ Hz, $J_{3,4} = 6.8$ Hz, $J_{3,4'} = 6.9$ Hz, $J_{6,7} = 8.2$ Hz, $J_{10,10'} = 13.6$ Hz, $J_{12,13} = 8.4$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 300 K): $\delta = -5.27, -5.18$ (2 x $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 16.84 (C-4), 18.49 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 20.12 (C-4'), 21.59 (C-9), 26.12 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 30.12 (C-3), 61.25 (C-2), 63.22 (C-10), 65.89 (C-1), 128.18 (C-13), 128.29 (C-14), 129.31 (C-7), 129.59 (C-11), 129.77 (C-6), 131.28 (C-12), 135.95 (C-5), 143.27 (C-8) ppm.

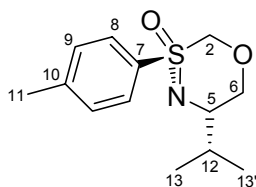
IR (Film): $\tilde{\nu} = 3064.2$ (w, (C- $\text{H}_{\text{aromat.}}$)), 3033.7 (w, (C- $\text{H}_{\text{aromat.}}$)), 2955.6 (s, (C- $\text{H}_{\text{aliph.}}$)), 2928.5 (s, (C- $\text{H}_{\text{aliph.}}$)), 2857.2 (s), 1596.1 (w), 1495.3 (m), 1471.5 (m), 1406.1 (w), 1386.2 (m), 1362.0 (m), 1252.5 (s, (N=S=O)), 1180.0 (m), 1119.3 (w), 1102.0 (s, (N=S=O)), 1006.1 (w), 920.7 (w), 901.3 (w), 836.9 (s, (Si-O)), 814.4 (m), 776.5 (s), 696.0 (s), 665.7 (m), 648.2 (m) cm^{-1} .

C₂₅H₃₉NO₂SSi (445.73)	ber.:	C 67.36	H 8.82	N 3.14
	gef.:	C 67.43	H 8.86	N 3.03

10.9 Darstellung der Oxathiazinoxide

10.9.1 (*R*_s,5*S*)-5,6-Dihydro-5-isopropyl-3-*para*-tolyl-[1,3λ⁶,4]-oxathiazin-3-oxid **465** ausgehend von Iodmethylsulfoximin **436**

Unter Argon wurden 21.706 g Iodmethylsulfoximin **436** (43.80 mmol, 1.0 Äq.) in 260 ml abs. THF gelöst. Anschließend gab man 87.5 ml Tetrabutylammoniumfluorid-Lösung (1 M in THF, 87.61 mmol, 2 Äq.) über eine Spritze hinzu und erhitze die Lösung 44 Stunden zum Rückfluss. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktionslösung mit 100 ml ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit 100 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen trocknete man mit Natriumsulfat und entfernte anschließend die Lösungsmittel im Vakuum. Nachdem man den Rückstand über Nacht im Ölpumpenvakuum belassen hatte (Entfernung des TBS-Siloxans), nahm man den Rückstand in 300 ml Diethylether auf und filtrierte unlösliche Bestandteile ab. Das Filtrat wurde nach dem Entfernen des Diethylethers im Vakuum in möglichst wenig TBME in der Siedehitze gelöst und bei Raumtemperatur auskristallisiert. Durch mehrfache Wiederholung der Kristallisation mit den jeweiligen Kristallisationsmutterlaugen erhielt man 9.089 g Oxathiazinoxid **465** (82 %) als farblosen kristallinen Feststoff. {JK-256, JK-272, JK-282, JK-314}

**465**

$R_f = 0.29$ (PE/Et₂O = 1:3).

Schmp.: 98 °C.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +46.1$ ($c = 1$, DCM).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): $\delta = 0.980$ (d, 13-H₃), 1.132 (d, 13-H'₃), 2.016 (m, 12-H), 2.431 (s, 11-H₃), 3.368 (m, 5-H), 3.738 (dd, 6-H), 3.984 (dd, 6-H'), 4.461 (d, 2-H), 4.757 (d, 2-H'), 7.338 (d, 9-H₂), 7.862 (d, 8-H₂) ppm.

$J_{2,2'} = 10.8$ Hz, $J_{5,6} = 7.1$ Hz, $J_{5,6'} = 4.1$ Hz, $J_{6,6'} = 11.8$ Hz, $J_{8,9} = 8.3$ Hz, $J_{12,13} = 6.7$ Hz, $J_{12,13'} = 6.7$ Hz.

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ = 19.47 (C-13), 19.65 (C-13'), 21.62 (C-11), 32.98 (C-12), 61.53 (C-5), 69.21 (C-6), 85.06 (C-2), 128.57 (C-8), 129.92 (C-9), 136.40 (C-7), 144.93 (C-10) ppm.

$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}$ (253.36)	ber.:	C 61.63	H 7.56	N 5.53
	gef.:	C 61.60	H 7.61	N 5.43

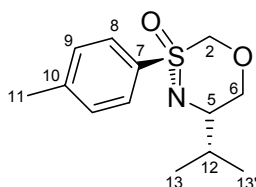
Von dieser Verbindung wurden Einkristalle erhalten, die sich für die Kristallstrukturanalyse eigneten. Die zugehörigen Strukturdaten sind in Kapitel 11.4 aufgelistet.

10.9.2 AAV-11: Oxathiazinoxide ausgehend von den Chlormethylsulfoximinen

Unter Argon gab man zu einer Lösung des Chlormethylsulfoximins (1.0 Äq.) in abs. THF (7 ml/mmol) bei 0 °C im Argongegenstrom Kaliumhydrid (1.1 - 1.2 Äq.) und refluxierte die Reaktionsmischung bis zur vollständigen Umsetzung des Eduktes (DC-Kontrolle: PE/Et₂O + 1 % Me₂NEt = 1:1). Die Reaktionsmischung wurde in Diethylether (2 ml/mmol) aufgenommen und mit ges. NaHCO₃-Lösung (6 ml/mmol) extrahiert. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Diethylether (4 ml/mmol) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel anschließend im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in möglichst wenig TBME in der Siedehitze gelöst und zuerst bei Raumtemperatur, dann bei 4 °C auskristallisiert. Durch mehrfache Wiederholung der Kristallisation mit den jeweiligen Kristallisationsmutterlaugen erhielt man die Oxathiazinoxide als farblose kristalline Feststoffe.

10.9.2.1 (*R*,5*S*)-5,6-Dihydro-5-isopropyl-3-*para*-tolyl-[1,3λ⁶,4]-oxathiazin-3-oxid 465

Nach AAV-11 ergab die Reaktion von 121 mg Chlormethylsulfoximin **444** (0.42 mmol, 1.0 Äq.) mit 18 mg Kaliumhydrid (0.45 mmol, 1.1 Äq.) 99 mg Oxathiazinoxid **465** (94 %) als farblose Kristalle. {JK-321}

**465**

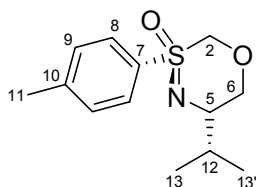
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 0.983 (d, 13-H₃), 1.135 (d, 13-H'₃), 2.026 (m, 12-H), 2.439 (s, 11-H₃), 3.386 (m, 5-H), 3.747 (dd, 6-H), 3.992 (dd, 6-H'), 4.473 (d, 2-H), 4.759 (d, 2-H'), 7.344 (d, 9-H₂), 7.867 (d, 8-H₂) ppm.

$J_{2,2'} = 10.9$ Hz, $J_{5,6} = 7.0$ Hz, $J_{5,6'} = 4.2$ Hz, $J_{6,6'} = 11.8$ Hz, $J_{8,9} = 8.3$ Hz, $J_{12,13} = 6.7$ Hz, $J_{12,13'} = 6.7$ Hz.

Die weiteren analytischen Daten entsprachen den in Kapitel 10.9.1 genannten Daten.

10.9.2.2 (S_s,5S)-5,6-Dihydro-5-isopropyl-3-*para*-tolyl-[1,3λ⁶,4]-oxathiazin-3-oxid *epi*-465

Nach AAV-11 ergab die Reaktion von 3.696 g Chlormethylsulfoximin *epi*-444 (12.75 mmol, 1.0 Äq.) mit 588 mg Kaliumhydrid (14.67 mmol, 1.2 Äq.) 2.251 g Oxathiazinoxid *epi*-465 (70 %) als weiße Kristalle. {JK-383}

***epi*-465**

$R_f = 0.23$ (PE/Et₂O + 1 % Me₂NEt = 1:1).

Schmp.: 111 °C.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -126.5$ ($c = 1$, DCM).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 1.003 (d, 13-H₃), 1.039 (d, 13-H'₃), 1.758 (dq, 12-H), 2.431 (s, 11-H₃), 3.551 (dd, 6-H_{ax}), 3.712 (ddd, 5-H_{ax}), 4.028 (dd, 6-H'_{ax}), 4.377 (d, 2-H), 4.655 (d, 2-H'), 7.349 (d, 9-H₂), 7.963 (d, 8-H₂) ppm.

$J_{2,2'} = 10.2$ Hz, $J_{5,6} = 10.7$ Hz, $J_{5,6'} = 3.8$ Hz, $J_{6,6'} = 11.0$ Hz, $J_{5,12} = 5.7$ Hz, $J_{8,9} = 8.3$ Hz, $J_{12,13} = 6.8$ Hz, $J_{12,13'} = 6.8$ Hz.

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ = 18.51 (C-13), 18.58 (C-13'), 21.68 (C-11), 32.59 (C-12), 55.38 (C-5), 69.60 (C-6), 83.19 (C-2), 129.85 (C-8), 129.92 (C-9), 133.83 (C-7), 144.96 (C-10) ppm.

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ = 2988.2 (w, (C-H_{aliph.})), 2960.7 (m, (C-H_{aliph.})), 2868.7 (m), 2832.2 (m), 1595.7 (w), 1473.8 (w), 1364.4 (w), 1267.6 (m), 1241.4 (s, (N=S=O)), 1201.6 (s), 1138.4 (s), 1092.0 (s, (N=S=O)), 1045.5 (m), 1003.2 (m), 915.3 (m), 839.0 (m), 816.0 (s), 687.9 (s), 599.9 (m), 534.9 (m), 504.3 (m) cm^{-1} .

C₁₃H₁₉NO₂S (253.36)	ber.:	C 61.63	H 7.56	N 5.53
	gef.:	C 61.60	H 7.59	N 5.49

Von dieser Verbindung wurden Einkristalle erhalten, die sich für die Kristallstrukturanalyse eigneten. Die zugehörigen Strukturdaten sind in Kapitel 11.5 aufgelistet.

10.9.3 AAV-12: Oxathiazinoxide ausgehend von den cyclischen Sulfonimidaten 23 und *ent*-23

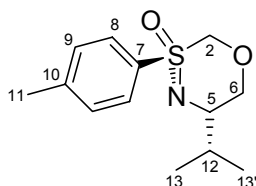
Unter Argon gab man zu einer Lösung des Sulfonimidats (1.0 Äq.) in abs. THF (3 ml/mmol) Chloriodmethan (2.5 - 2.6 Äq.). Anschließend kühlte man die Lösung auf -78 °C und gab unter Rühren sehr langsam und gleichmäßig (innerhalb von 50 Minuten – 1.5 h) *n*-Butyllithium (~2.5 M in Hexan, 2.5 - 2.6 Äq.) zu. Nachdem man das Reaktionsgemisch eine Stunde bei -78 °C gerührt hatte, gab man unter intensivem Rühren bei -78 °C ges. NaHCO_3 -Lösung (6 ml/mmol) hinzu und erwärmte auf Raumtemperatur. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase dreimal mit Diethylether (6 ml/mmol) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel anschließend im Vakuum entfernt. Nach drei Tagen im Ölpumpenvakuum erhielt man die Chlormethylsulfoximine als gelbe Öle, welche ohne Aufreinigung weiter umgesetzt wurden.

Unter Argon gab man zu einer Lösung des Chlormethylsulfoximins (1.0 Äq.) in abs. THF (8 ml/mmol) und bei 0 °C im Argon-Gegenstrom Kaliumhydrid (1.1 - 1.2 Äq.). Die Reaktionsmischung wurde bis zur vollständigen Umsetzung des Eduktes refluxiert (DC-Kontrolle: $\text{PE}/\text{Et}_2\text{O}$ = 1:1 + 1 % Me_2NEt). Anschließend wurde die Reaktionsmischung in Diethylether (2 ml/mmol) aufgenommen und mit ges. NaHCO_3 -Lösung (6 ml/mmol) extrahiert. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Diethylether (4 ml/mmol) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel

anschließend im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in möglichst wenig TBME in der Siedehitze gelöst und zuerst bei Raumtemperatur, dann bei 4 °C auskristallisiert. Durch mehrfache Wiederholung der Kristallisation mit den jeweiligen Kristallisationsmutterlaugen erhielt man die Oxathiazinoxide als kristalline Feststoffe.

10.9.3.1 (*R_s*,5*S*)-5,6-Dihydro-5-isopropyl-3-*para*-tolyl-[1,3λ⁶,4]-oxathiazin-3-oxid **465**

Nach AAV-12 ergab die Reaktion von 6.779 g Sulfonimidat **23** (28.32 mmol, 1.0 Äq.) mit 5.2 ml Chloriodmethan (70.81 mmol, 2.5 Äq.) und 4.536 g *n*-Butyllithium (~2.5 M in Hexan, 70.81 mmol, 2.5 Äq.) 7.668 g rohes Chlormethylsulfoximin **444** als gelbes Öl. Dieses wurde nach AAV-11 mit 1.200 g Kaliumhydrid (29.92 mmol, 1.1 Äq.) zu 4.709 g Oxathiazinoxid **465** (66 % über 2 Stufen) umgesetzt, welches man als beige Kristalle erhielt. {JK-337, JK-344, JK-356, JK-360}



465

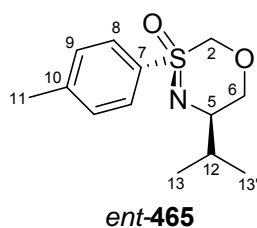
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 296 K): δ = 0.981 (d, 13-H₃), 1.134 (d, 13-H'₃), 2.025 (m, 12-H), 2.436 (s, 11-H₃), 3.382 (m, 5-H), 3.748 (dd, 6-H), 3.989 (dd, 6-H'), 4.471 (d, 2-H), 4.759 (d, 2-H'), 7.343 (d, 9-H₂), 7.866 (d, 8-H₂) ppm.

$J_{2,2'} = 10.9$ Hz, $J_{5,6} = 7.0$ Hz, $J_{5,6'} = 4.2$ Hz, $J_{6,6'} = 11.8$ Hz, $J_{8,9} = 8.3$ Hz, $J_{12,13} = 6.7$ Hz, $J_{12,13'} = 6.7$ Hz.

Die weiteren analytischen Daten entsprachen den in Kapitel 10.9.1 genannten Daten.

10.9.3.2 (*S_s*,5*R*)-5,6-Dihydro-5-isopropyl-3-*para*-tolyl-[1,3λ⁶,4]-oxathiazin-3-oxid *ent*-**465**

Nach AAV-12 ergab die Reaktion von 10.500 g Sulfonimidat *ent*-**23**^[241] (43.87 mmol, 1.0 Äq.) mit 8.3 ml Chloriodmethan (114.07 mmol, 2.6 Äq.) und 7.307 g *n*-Butyllithium (~2.5 M in Hexan, 114.07 mmol, 2.6 Äq.) 13.437 g gelbes Öl. Dieses wurde nach AAV-11 mit 2.023 g Kaliumhydrid (50.45 mmol, 1.2 Äq.) zu 7.227 g Oxathiazinoxid *ent*-**465** (65 % über 2 Stufen) umgesetzt, welches man als farblose Kristalle erhielt. {JK-368, JK-373}



$R_f = 0.23$ (PE/Et₂O + 1 % Me₂NEt = 2:1).

Schmp.: 97 °C.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -48.2$ ($c = 1$, DCM).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): $\delta = 0.980$ (d, 13-H₃), 1.132 (d, 13-H'₃), 2.016 (m, 12-H), 2.431 (s, 11-H₃), 3.368 (m, 5-H), 3.738 (dd, 6-H), 3.984 (dd, 6-H'), 4.461 (d, 2-H), 4.757 (d, 2-H'), 7.338 (d, 9-H₂), 7.862 (d, 8-H₂) ppm.

$J_{2,2'} = 10.8$ Hz, $J_{5,6} = 7.1$ Hz, $J_{5,6'} = 4.1$ Hz, $J_{6,6'} = 11.8$ Hz, $J_{8,9} = 8.3$ Hz, $J_{12,13} = 6.7$ Hz, $J_{12,13'} = 6.7$ Hz.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 300 K): $\delta = 19.47$ (C-13), 19.65 (C-13'), 21.62 (C-11), 32.98 (C-12), 61.53 (C-5), 69.21 (C-6), 85.06 (C-2), 128.57 (C-8), 129.92 (C-9), 136.40 (C-7), 144.93 (C-10) ppm.

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu} = 2991.4$ (w, (C-H_{aliph.})), 2961.2 (m, (C-H_{aliph.})), 2872.1 (m), 1597.2 (m), 1463.8 (m), 1448.1 (m), 1384.1 (m), 1296.4 (m), 1231.8 (s, (N=S=O)), 1199.4 (s), 1143.9 (s), 1111.9 (s, (N=S=O)), 1005.0 (m), 889.1 (m), 832.0 (m), 809.6 (m), 730.2 (s), 711.4 (m), 653.6 (m), 516.3 (m), 501.9 (m) cm⁻¹.

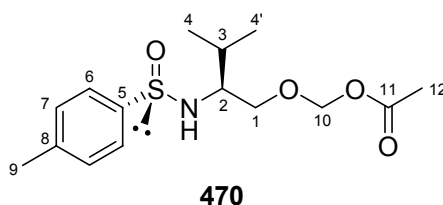
C₁₃H₁₉NO₂S (253.36)	ber.:	C 61.63	H 7.56	N 5.53
	gef.:	C 61.68	H 7.62	N 5.51

Von dieser Verbindung wurden Einkristalle erhalten, die sich für die Kristallstrukturanalyse eignen. Die zugehörigen Strukturdaten sind in Kapitel 11.6 aufgelistet.

10.10 Reaktionen an Oxathiazinoxiden

10.10.1 Umacetalisierung zu [*S_S*,*N*(1*S*)]-*N*-[1-(Acetoxymethoxy-methyl)-2-methylpropyl]-*p*-toluolsulfinsäureamid **470**

Zu einer Lösung von 519 mg Oxathiazinoxid **465** (2.05 mmol, 1 Äq.) in 5 ml DCM gab man 371 mg Eisessig (6.15 mmol, 3 Äq.) und rührte vier Stunden bei Raumtemperatur. Die Reaktionsmischung wurde in Diethylether aufgenommen und mit ges. NaHCO₃-Lösung extrahiert. Die wässrige Phase wurde zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen trocknete man über Natriumsulfat und entfernte die Lösungsmittel anschließend im Vakuum. Die Aufreinigung des Rohprodukts erfolgte durch Flashsäulenchromatographie (Laufmittel: PE/Et₂O + 1 % Me₂NEt = 1:2). Man erhielt 306 mg *p*-Toluolsulfinsäureamid **470** (48 %) als farbloses Öl. {JK-319}



$R_f = 0.18$ (PE/Et₂O + 1 % Me₂NEt = 1:2).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +72.9$ ($c = 1.01$, DCM).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): $\delta = 0.989$ (d, 4-H₃), 0.994 (d, 4-H'₃), 1.978 (m, 3-H), 2.067 (s, 12-H₃), 2.408 (s, 9-H₃), 3.257 (m, 2-H), 3.729 (dd, 1-H), 3.807 (dd, 1-H'), 4.227 (d, NH), 5.179 (d, 10-H), 5.244 (d, 10-H'), 7.295 (d, 7-H₂), 7.607 (d, 6-H₂) ppm.

$J_{1,1'} = 9.9$ Hz, $J_{1,2} = 4.7$ Hz, $J_{1',2} = 4.1$ Hz, $J_{3,4} = 6.8$ Hz, $J_{3,4'} = 6.8$ Hz, $J_{6,7} = 8.2$ Hz, $J_{10,10'} = 6.2$ Hz.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 300 K): $\delta = 18.75$ (C-4), 19.28 (C-4'), 21.04 (C-12), 21.39 (C-9), 29.93 (C-3), 60.80 (C-2), 71.16 (C-1), 89.07 (C-10), 125.49 (C-6), 129.55 (C-7), 141.37 (C-8), 142.91 (C-5), 170.52 (C-11) ppm.

ESI-MS (MeOH): m/z (%): 336.2 (100, [M+Na]⁺).

EI-MS: m/z (%): 313.0 (18, [M]⁺), 297.0 (100, [C₁₄H₁₉NO₄S]⁺).

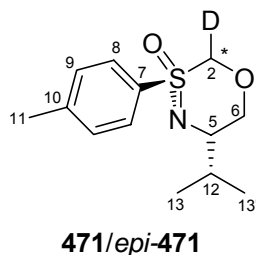
EI-MS (hochaufgelöst): m/z ber.: 313.1348
 gef.: 313.1348 (zulässige Abweichung: ± 0.002)

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3213.5 (m, (N-H)), 2962.0 (s, (C-H_{aliph.})), 2931.0 (m, (C-H_{aliph.})), 2879.3 (m), 1744.6 (s, (C=O)), 1596.5 (w), 1491.8 (m), 1465.3 (m, (S=C-N)), 1367.7 (s), 1230.0 (s, (S=C-N)), 1165.8 (s), 1150.8 (s, (O-C-O)), 1135.1 (s, (O-C-O)), 1090.4 (s, (O-C-O)), 1066.9 (s, (S=O)), 1014.5 (s), 945.1 (s), 812.3 (s) cm^{-1} .

C₁₅H₂₃NO₄S (313.41) ber.: C 57.48 H 7.40 N 4.47
 gef.: C 57.38 H 7.44 N 4.45

10.10.2 Deuterierung zu (*R_s*,5*S*)-2-²H-5,6-Dihydro-5-isopropyl-3-*para*-tolyl-[1,3λ⁶,4]-oxathiazin-3-oxid 471/*epi*-471

Unter Argon wurde zu einer Lösung von 241 mg Oxathiazinoxid **465** (0.95 mmol, 1.0 Äq.) in 10 ml abs. THF bei -78 °C über eine Spritze 64 mg *n*-Butyllithium (~2.5 M in Hexan, 1.00 mmol, 1.1 Äq.) gegeben. Nach vier Minuten bei -78 °C tropfte man zu der gelben Lösung 69 mg CD₃OD (1.90 mmol, 2.0 Äq.), worauf sich die Lösung sofort entfärbte. Nach dem Erwärmen auf Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung mit ges. NaHCO₃-Lösung extrahiert. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel anschließend im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in möglichst wenig Diethylether in der Siedehitze gelöst und zuerst bei Raumtemperatur, dann bei -27 °C über Nacht auskristallisiert. Man erhielt 143 mg der ²H-Oxathiazinoxide **471/epi-471** (59 %) als farblose Kristalle in einem Diastereomerenverhältnis von *dr*(**471/epi-471**) $\geq 12:1$. {JK-308}



R_f = 0.32 (PE/Et₂O = 1:3).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 0.980 (d, 13-H₃, *epi*-13-H₃), 1.132 (d, 13-H'₃, *epi*-13-H'₃), 2.022 (m, 12-H, *epi*-12-H), 2.430 (s, 11-H₃, *epi*-11-H₃), 3.379 (m, 5-H, *epi*-5-H), 3.744 (dd, 6-H, *epi*-6-H), 3.980 (dd, 6-H', *epi*-6-H'), 4.440 (d, *epi*-2-H), 4.731 (d, 2-H'), 7.337 (d, 9-H₂, *epi*-9-H₂), 7.863 (d, 8-H₂, *epi*-8-H₂) ppm.

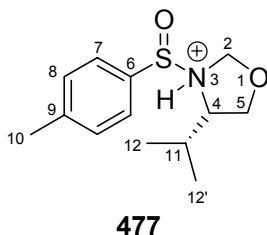
$J_{5,6} = 7.0$ Hz, $J_{5,6'} = 4.1$ Hz, $J_{5,12} = 7.8$ Hz, $J_{6,6'} = 11.8$ Hz, $J_{8,9} = 8.3$ Hz, $J_{12,13} = 6.7$ Hz, $J_{12,13'} = 6.7$ Hz.

$^2\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 300 K): $\delta = 4.459$ (s, $2\text{-}^2\text{H}$), 4.459 (s, *epi*- $2\text{-}^2\text{H}$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 300 K): $\delta = 19.46$ (C-13, *epi*-C-13), 19.64 (C-13', *epi*-C-13'), 21.59 (C-11, *epi*-C-11), 32.94 (C-12, *epi*-C-12), 61.47 (C-5, *epi*-C-5), 69.11 (C-6, *epi*-C-6), 84.70 (C-2, *epi*-C-2), 128.56 (C-8, *epi*-C-8), 129.87 (C-9, *epi*-C-9), 136.32 (C-7, *epi*-C-7), 144.28 (C-10, *epi*-C-10) ppm.

10.10.3 Umlagerung zu [*R*_S,*N*(1*S*)]-3-Hydro-4-isopropyl-*N*-*para*-toluol-sulfinyl-oxazolidin 477

2.251 g Oxathiazinoxid *epi*-465 (8.89 mmol) wurden vier Monate bei Raumtemperatur belassen. Hierbei zerflossen die farblosen Kristalle zu einem hellgelben Öl, welches aus einer Mischung zweier isomerer Sulfinamide bestand, deren Verhältnis NMR-spektroskopisch zu 2:1 bestimmt werden konnte. Man erhielt als Hauptkomponente das Oxazolidin 477. Eine weitere Aufreinigung gelang aufgrund der Instabilität der Produkte nicht. {JK-383.k1.Z}



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 300 K): $\delta = 0.791$ (d, 12- H_3), 0.808 (d, 12- H'_3), 1.791 (dq, 11-H), 2.406 (s, 10- H_3), 3.086 (m, 4-H), 3.759 (m, br, 5- H_2), 4.513 (d, br, NH), 4.799 (d, 2-H), 4.839 (d, 2-H'), 7.288 (d, 8- H_2), 7.598 (d, 7- H_2) ppm.

$J_{2,2'} = 6.5$ Hz, $J_{4,\text{NH}} = 8.9$ Hz, $J_{4,11} = 5.5$ Hz, $J_{7,8} = 8.3$ Hz, $J_{11,12} = 6.9$ Hz, $J_{11,12'} = 6.8$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 300 K): $\delta = 18.75$ (C-12), 19.30 (C-12'), 21.45 (C-10), 29.84 (C-11), 58.52 (C-4), 70.68 (C-5), 92.53 (C-2), 126.14 (C-7), 129.44 (C-8), 141.25 (C-9), 141.78 (C-6) ppm.

EI-MS: m/z (%): 253 (2, $[\text{M-H}]^+$), 210 (21, $[\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NO}_2\text{S}]^+$), 139 (100, $[\text{C}_7\text{H}_7\text{OS}]^+$), 91 (11, $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$).

EI-MS (hochaufgelöst): m/z ber.: 253.1137 $[\text{M-H}]^+$
gef.: 253.1131 (zulässige Abweichung: ± 0.005)

11 Kristallstrukturanalysedaten

11.1 316: JK-CMV8

Summenformel	C ₂₂ H ₃₉ NO ₂ SSi
Molgewicht	409.69 g/mol
Kristallgröße	0.55 x 0.45 x 0.40 mm ³ , farbloses Prisma
Raumgruppe	P2 ₁ (monoklin)
Gitterkonstanten	a = 10.476(2) Å α = 90.00° b = 10.997(2) Å β = 94.51(2)° c = 11.271(2) Å γ = 90.00° V = 1294.4(4) Å ³ z = 2 F(000) = 448
Temperatur	299(2) K
Dichte	1.051 g cm ⁻³

_diffn_radiation_wavelength	1.54180
_diffn_radiation_type	CuKα
_diffn_radiation_source	'fine-focus sealed tube'
_diffn_radiation_monochromator	graphite
_diffn_measurement_device_type	'Nonius CAD4'
_diffn_measurement_method	\w/2\q
_diffn_detector_area_resol_mean	?
_diffn_standards_number	3
_diffn_standards_interval_count	?
_diffn_standards_interval_time	120
_diffn_standards_decay_%	5.0
_diffn_reflns_number	4848
_diffn_reflns_av_R_equivalents	0.0673
_diffn_reflns_av_sigmal/netI	0.0264
_diffn_reflns_limit_h_min	-12
_diffn_reflns_limit_h_max	12
_diffn_reflns_limit_k_min	-13
_diffn_reflns_limit_k_max	13
_diffn_reflns_limit_l_min	0
_diffn_reflns_limit_l_max	13
_diffn_reflns_theta_min	3.93
_diffn_reflns_theta_max	67.02
_reflns_number_total	4602
_reflns_number_gt	3971
_reflns_threshold_expression	>2sigma(I)

Refinement of F² against ALL reflections. The weighted R-factor wR and goodness of fit S are based on F², conventional R-factors R are based on F, with F set to zero for negative F². The threshold expression of F² > 2sigma(F²) is used only for calculating R-factors(gt) etc. and is not relevant to the choice of reflections for refinement. R-factors based on F² are statistically about twice as large as those based on F, and R-factors based on ALL data will be even larger.

_refine_ls_structure_factor_coef	Fsqd
_refine_ls_matrix_type	full
_refine_ls_weighting_scheme	calc

_refine_ls_weighting_details	'calc w=1/[s^2^(Fo^2^)+(0.1090P)^2^+0.0659P] where P=(Fo^2^+2Fc^2^)/3'
_atom_sites_solution_primary	direct
_atom_sites_solution_secondary	difmap
_atom_sites_solution_hydrogens	geom
_refine_ls_hydrogen_treatment	constr
_refine_ls_extinction_method	SHELXL
_refine_ls_extinction_coef	0.0073(10)
_refine_ls_extinction_expression	'Fc^*^=kFc[1+0.001xFc^2^l^3^/sin(2\q)]^-1/4^'
_refine_ls_abs_structure_details	'Flack H D (1983), Acta Cryst. A39, 876-881'
_refine_ls_abs_structure_Flack	0.01(2)
_refine_ls_number_reflns	4602
_refine_ls_number_parameters	281
_refine_ls_number_restraints	1
_refine_ls_R_factor_all	0.0647
_refine_ls_R_factor_gt	0.0548
_refine_ls_wR_factor_ref	0.1595
_refine_ls_wR_factor_gt	0.1499
_refine_ls_goodness_of_fit_ref	1.046
_refine_ls_restrained_S_all	1.046
_refine_ls_shift/su_max	0.014
_refine_ls_shift/su_mean	0.002

11.1.1 Endkoordinaten, äquivalente Auslenkungsparameter (Å²)

$$U_{\text{äq}} = (1/3) \sum \sum U_{ij} a_i a_j$$

Atom	X	Y	Z	U _{äq}
S1	1.05349(6)	0.50728(7)	0.53338(6)	0.0664(2)
Si1A	0.6963(2)	0.4681(2)	0.15258(19)	0.0913(6)
Si1B	0.7380(2)	0.53659(19)	0.09027(19)	0.0898(6)
O1	1.1015(2)	0.6287(2)	0.5568(2)	0.0851(6)
O2	0.8666(4)	0.4602(5)	0.1446(3)	0.171(2)
N1	1.0793(2)	0.4403(2)	0.4203(2)	0.0709(6)
C1	0.8873(3)	0.5147(3)	0.5561(3)	0.0690(6)
C2	0.8308(4)	0.6250(3)	0.5787(3)	0.0778(9)
C3	0.6991(4)	0.6275(4)	0.5883(4)	0.0955(12)
C4	0.6250(3)	0.5249(5)	0.5780(3)	0.1005(13)
C5	0.6830(4)	0.4173(4)	0.5557(4)	0.0986(12)
C6	0.8140(4)	0.4091(3)	0.5428(4)	0.0876(10)
C7	0.4811(4)	0.5292(8)	0.5901(6)	0.155(3)
C8	1.1190(4)	0.4028(4)	0.6453(3)	0.0847(9)
C9	1.1004(3)	0.4415(4)	0.7726(3)	0.0895(10)
C10	1.0221(6)	0.3762(7)	0.8339(4)	0.147(2)
C11	1.1717(8)	0.5442(7)	0.8215(5)	0.162(3)
C12	1.0275(3)	0.4969(4)	0.3067(3)	0.0790(8)
C13	1.1355(4)	0.5167(5)	0.2238(3)	0.0966(10)
C14	1.2329(5)	0.6061(6)	0.2753(5)	0.1260(17)
C15	1.1947(7)	0.3988(6)	0.1892(6)	0.150(2)
C16	0.9210(5)	0.4128(7)	0.2549(5)	0.1293(18)
C17	0.6719(8)	0.6244(6)	0.2221(6)	0.159(2)
C18A	0.597(3)	0.354(2)	0.212(4)	0.146(9)
C18B	0.757(4)	0.619(4)	-0.043(3)	0.26(2)
C19A	0.6508(9)	0.4848(12)	-0.0063(8)	0.115(3)
C19B	0.6245(9)	0.4069(9)	0.0585(9)	0.099(2)
C20	0.6795(7)	0.3428(8)	-0.0531(7)	0.192(4)
C21	0.5000(6)	0.4815(11)	-0.0171(7)	0.195(4)
C22A	0.734(3)	0.601(2)	-0.0588(18)	0.145(8)
C22B	0.598(3)	0.335(3)	0.181(4)	0.149(13)

11.1.2 Bindungslängen (Å)

S1-O1	1.444(2)	C3-C4	1.370(7)
S1-N1	1.515(3)	C4-C5	1.362(6)
S1-C1	1.781(3)	C4-C7	1.525(5)
S1-C8	1.802(4)	C5-C6	1.394(6)
Si1A-C18A	1.79(2)	C8-C9	1.523(5)
Si1A-O2	1.796(4)	C9-C10	1.324(6)
Si1A-C19A	1.825(9)	C9-C11	1.440(7)
Si1A-C17	1.914(7)	C12-C16	1.529(6)
Si1B-O2	1.663(4)	C12-C13	1.538(5)
Si1B-C18B	1.77(3)	C13-C14	1.501(7)
Si1B-C19B	1.874(9)	C13-C15	1.503(7)
Si1B-C17	1.944(6)	C19A-C21	1.575(11)
O2-C16	1.425(7)	C19A-C22A	1.67(3)
N1-C12	1.487(4)	C19A-C20	1.683(14)
C1-C2	1.383(4)	C19B-C20	1.589(11)
C1-C6	1.394(5)	C19B-C22B	1.63 (3)
C2-C3	1.392(6)	C19B-C21	1.710(13)

11.1.3 Bindungswinkel (deg)

O1-S1-N1	121.38(14)	C3-C4-C7	121.7(5)
O1-S1-C1	105.18(15)	C4-C5-C6	122.2(4)
N1-S1-C1	112.62(14)	C5-C6-C1	118.3(3)
O1-S1-C8	110.68(19)	C10-C9-C11	123.3(5)
N1-S1-C8	101.29(16)	C10-C9-C8	118.1(4)
C1-S1-C8	104.58(16)	C11-C9-C8	118.6(4)
C18A-Si1A-O2	126.4(10)	N1-C12-C16	106.4(4)
C18A-Si1A-C19A	108.9(14)	N1-C12-C13	110.3(3)
O2-Si1A-C19A	98.0(3)	C16-C12-C13	113.8(4)
C18A-Si1A-C17	112.0(11)	C16-C12-H12	108.8
O2-Si1A-C17	103.2(3)	C14-C13-C15	112.6(4)
C19A-Si1A-C17	106.1(4)	C14-C13-C12	111.6(4)
O2-Si1B-C18B	115.2(13)	C15-C13-C12	112.0(4)
O2-Si1B-C19B	99.7(4)	O2-C16-C12	110.0(5)
C18B-Si1B-C19B	109.7(14)	Si1A-C17-Si1B	34.37(13)
O2-Si1B-C17	107.3(3)	C21-C19A-C22A	122.3(11)
C18B-Si1B-C17	117.7(15)	C21-C19A-C20	99.1(8)
C19B-Si1B-C17	105.4(4)	C22A-C19A-C20	119.0(9)
C16-O2-Si1B	139.7(4)	C21-C19A-Si1A	104.8(6)
C16-O2-Si1A	107.7(4)	C22A-C19A-Si1A	108.7(10)
Si1B-O2-Si1A	38.25(12)	C20-C19A-Si1A	100.1(6)
C12-N1-S1	116.4(2)	C20-C19B-C22B	123.3(13)
C2-C1-C6	120.7(3)	C20-C19B-C21	97.4(7)
C2-C1-S1	120.3(3)	C22B-C19B-C21	118.8(12)
C6-C1-S1	118.9(3)	C20-C19B-Si1B	103.0(6)
C1-C2-C3	118.2(4)	C22B-C19B-Si1B	110.7(14)
C4-C3-C2	122.4(4)	C21-C19B-Si1B	100.2(6)
C5-C4-C3	118.2(3)	C19B-C20-C19A	41.9(5)
C5-C4-C7	120.1(5)	C19A-C21-C19B	41.6(5)

11.1.4 Anisotrope Auslenkungsparameter (\AA^2)

Atom	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₂₃	U ₁₃	U ₁₂
Si1	0.0661(3)	0.0593(3)	0.0753(4)	0.0038(3)	0.0158(3)	-0.0018(4)
Si1A	0.0895(12)	0.1063(15)	0.0782(11)	0.0132(10)	0.0068(10)	-0.0079(10)
Si1B	0.0955(13)	0.0951(17)	0.0776(11)	0.0075(10)	0.0001(10)	-0.0125(10)
O1	0.0906(15)	0.0700(13)	0.0968(15)	-0.0051(12)	0.0215(12)	-0.0171(11)
O2	0.119(2)	0.262(6)	0.123(3)	-0.053(3)	-0.040(2)	0.061(3)
N1	0.0669(13)	0.0674(15)	0.0803(16)	0.0014(12)	0.0184(11)	0.0070(11)
C1	0.0703(13)	0.0622(14)	0.0763(15)	-0.0040(16)	0.0172(11)	0.0019(17)
C2	0.086(2)	0.0741(19)	0.0734(18)	-0.0059(15)	0.0075(15)	0.0100(16)
C3	0.085(2)	0.101(3)	0.101(3)	-0.018(2)	0.0108(19)	0.029(2)
C4	0.0693(18)	0.139(4)	0.095(2)	-0.006(3)	0.0152(16)	0.020(3)
C5	0.075(2)	0.107(3)	0.117(3)	-0.007(2)	0.025(2)	-0.019(2)
C6	0.077(2)	0.0708(19)	0.119(3)	-0.0033(19)	0.0283(19)	-0.0001(16)
C7	0.070(2)	0.217(8)	0.182(5)	-0.028(6)	0.023(3)	0.018(4)
C8	0.084(2)	0.088(2)	0.085(2)	0.0162(18)	0.0193(17)	0.0090(17)
C9	0.078(2)	0.111(3)	0.078(2)	0.0017(19)	-0.0021(16)	-0.004(2)
C10	0.156(5)	0.195(7)	0.094(3)	-0.011(3)	0.036(3)	-0.060(5)
C11	0.185(6)	0.186(7)	0.108(4)	0.004(4)	-0.030(4)	-0.064(5)
C12	0.0753(15)	0.087(2)	0.0751(16)	0.0017(18)	0.0083(13)	0.0164(19)
C13	0.106(2)	0.111(3)	0.0757(18)	0.014(2)	0.0227(17)	0.020(3)
C14	0.125(4)	0.144(4)	0.112(3)	0.025(3)	0.030(3)	-0.031(3)
C15	0.168(5)	0.156(5)	0.137(4)	0.002(4)	0.077(4)	0.041(4)
C16	0.099(3)	0.182(5)	0.104(3)	-0.027(3)	-0.009(2)	-0.012(3)
C17	0.185(6)	0.147(5)	0.144(5)	-0.052(4)	0.004(4)	0.018(5)
C18A	0.128(14)	0.158(19)	0.156(12)	0.023(14)	0.035(10)	-0.068(13)
C18B	0.25(3)	0.31(3)	0.19(2)	0.16(2)	-0.066(17)	-0.12(2)
C19A	0.100(5)	0.156(10)	0.089(5)	-0.001(6)	0.000(4)	0.038(6)
C19B	0.106(6)	0.099(5)	0.096(5)	0.004(5)	0.024(4)	-0.007(5)
C20	0.150(5)	0.219(8)	0.208(7)	-0.121(7)	0.027(5)	-0.005(5)
C21	0.107(3)	0.322(12)	0.151(5)	-0.053(7)	-0.025(3)	0.016(6)
C22A	0.172(16)	0.178(17)	0.089(8)	0.038(9)	0.036(9)	0.053(14)
C22B	0.118(13)	0.103(9)	0.23(3)	0.001(13)	0.046(15)	0.012(9)

11.1.5 Torsionswinkel (deg)

C18B-Si1B-O2-C16	156.0(18)	C1-C2-C3-C4	1.1(6)
C19B-Si1B-O2-C16	-86.8(8)	C2-C3-C4-C5	-1.1(6)
C17-Si1B-O2-C16	22.8(8)	C2-C3-C4-C7	179.3(4)
C18B-Si1B-O2-Si1A	-161.3(17)	C3-C4-C5-C6	-0.2(7)
C19B-Si1B-O2-Si1A	-44.0(3)	C7-C4-C5-C6	179.4(5)
C17-Si1B-O2-Si1A	65.6(3)	C4-C5-C6-C1	1.5(7)
C18A-Si1A-O2-C16	-43.2(17)	C2-C1-C6-C5	-1.5(6)
C19A-Si1A-O2-C16	-163.8(5)	S1-C1-C6-C5	-177.2(3)
C17-Si1A-O2-C16	87.4(5)	O1-S1-C8-C9	53.5(3)
C18A-Si1A-O2-Si1B	164.2(17)	N1-S1-C8-C9	-176.4(3)
C19A-Si1A-O2-Si1B	43.6(4)	C1-S1-C8-C9	-59.2(3)
C17-Si1A-O2-Si1B	-65.1(3)	S1-C8-C9-C10	111.9(5)
O1-S1-N1-C12	-61.8(3)	S1-C8-C9-C11	-70.2(5)
C1-S1-N1-C12	64.1(3)	S1-N1-C12-C16	-111.6(3)
C8-S1-N1-C12	175.3(2)	S1-N1-C12-C13	124.6(3)
O1-S1-C1-C2	5.8(3)	N1-C12-C13-C14	-64.4(5)
N1-S1-C1-C2	-128.4(3)	C16-C12-C13-C14	176.2(4)
C8-S1-C1-C2	122.5(3)	N1-C12-C13-C15	62.9(5)
O1-S1-C1-C6	-178.4(3)	C16-C12-C13-C15	-56.5(5)
N1-S1-C1-C6	47.3(3)	Si1B-O2-C16-C12	-101.3(7)
C8-S1-C1-C6	-61.8(3)	Si1A-O2-C16-C12	-127.5(4)
C6-C1-C2-C3	0.2(5)	N1-C12-C16-O2	-179.5(4)
S1-C1-C2-C3	175.9(3)	C13-C12-C16-O2	-57.9(6)

C18A-Si1A-C17-Si1B	-162.9(14)	O2-Si1B-C19B-C22B	62.1(11)
O2-Si1A-C17-Si1B	58.3(2)	C18B-Si1B-C19B-C22B	-176.5(18)
C19A-Si1A-C17-Si1B	-44.2(4)	C17-Si1B-C19B-C22B	-48.9(11)
O2-Si1B C17-Si1A	-69.5(3)	O2-Si1B-C19B-C21	-171.6(4)
C18B-Si1B-C17-Si1A	158.6(15)	C18B-Si1B-C19B-C21	-50.2(16)
C19B-Si1B-C17-Si1A	36.1(4)	C17-Si1B-C19B-C21	77.3(5)
C18A-Si1A-C19A-C21	42.2(13)	C22B-C19B-C20-C19A	-169.3(19)
O2-Si1A-C19A-C21	175.1(7)	C21-C19B-C20-C19A	58.9(8)
C17-Si1A-C19A-C21	-78.6(8)	Si1B-C19B-C20-C19A	-43.4(5)
C18A-Si1A-C19A-C22A	174.5(13)	C21-C19A-C20-C19B	-69.1(9)
O2-Si1A-C19A-C22A	-52.6(9)	C22A-C19A-C20-C19B	156.0(14)
C17-Si1A-C19A-C22A	53.8(9)	Si1A-C19A-C20-C19B	37.9(6)
C18A-Si1A-C19A-C20	-60.1(11)	C22A-C19A-C21-C19B	-166.3(14)
O2-Si1A-C19A-C20	72.8(6)	C20-C19A-C21-C19B	60.8(8)
C17-Si1A-C19A-C20	179.2(5)	Si1A-C19A-C21-C19B	-42.2(6)
O2-Si1B-C19B-C20	-71.5(6)	C20-C19B-C21-C19A	-67.0(8)
C18B-Si1B-C19B-C20	49.9(16)	C22B-C19B-C21-C19A	158.3(18)
C17-Si1B-C19B-C20	177.4(6)	Si1B-C19B-C21-C19A	37.6(6)

11.2 320: JK-CMV8.2

Summenformel	C ₂₂ H ₃₉ NO ₂ SSi
Molgewicht	409.69 g/mol
Kristallgröße	0.50 x 0.38 x 0.36 mm ³ , farbloses Prisma
Raumgruppe	P2 ₁ (monoklin)
Gitterkonstanten	a = 10.1101(8) Å α = 90.00° b = 11.0473(9) Å β = 92.206(9)° c = 11.4073(9) Å γ = 90.00° V = 1273.13(18) Å ³ z = 2 F(000) = 448
Temperatur	299(2) K
Dichte	1.069 g cm ⁻³

_diffn_radiation_wavelength	0.71073
_diffn_radiation_type	MoK α
_diffn_radiation_source	'fine-focus sealed tube'
_diffn_radiation_monochromator	graphite
_diffn_measurement_device_type	Oxford Diffraction Xcalibur (TM) Single Crystal X-ray Diffractionmeter with Sapphire CCD Detector.
_diffn_measurement_method	Rotation method data acquisition using omega and phi scans.
_diffn_detector_area_resol_mean	?
_diffn_standards_number	?
_diffn_standards_interval_count	?
_diffn_standards_interval_time	?
_diffn_standards_decay_%	0
_diffn_reflns_number	8918
_diffn_reflns_av_R_equivalents	0.0362
_diffn_reflns_av_sigmaI/netI	0.0367
_diffn_reflns_limit_h_min	-12
_diffn_reflns_limit_h_max	12
_diffn_reflns_limit_k_min	-9
_diffn_reflns_limit_k_max	13
_diffn_reflns_limit_l_min	-14
_diffn_reflns_limit_l_max	14
_diffn_reflns_theta_min	4.10
_diffn_reflns_theta_max	26.37
_reflns_number_total	3667
_reflns_number_gt	2574
_reflns_threshold_expression	>2sigma(I)

Refinement of F^2 against ALL reflections. The weighted R-factor wR and goodness of fit S are based on F^2 , conventional R-factors R are based on F , with F set to zero for negative F^2 . The threshold expression of $F^2 > 2\sigma(F^2)$ is used only for calculating R-factors(gt) etc. and is not relevant to the choice of reflections for refinement. R-factors based on F^2 are statistically about twice as large as those based on F , and R-factors based on ALL data will be even larger.

_refine_ls_structure_factor_coef	Fsqd
_refine_ls_matrix_type	full
_refine_ls_weighting_scheme	calc
_refine_ls_weighting_details	'calc w=1/[$s^2(F_o^2)+ (0.1053P)^2 + 0.0000P$] where $P=(F_o^2+2F_c^2)/3$ '
_atom_sites_solution_primary	direct
_atom_sites_solution_secondary	difmap
_atom_sites_solution_hydrogens	geom
_refine_ls_hydrogen_treatment	constr
_refine_ls_extinction_method	none

_refine_ls_extinction_coef	?
_refine_ls_abs_structure_details	'Flack H D (1983), Acta Cryst. A39, 876-881'
_refine_ls_abs_structure_Flack	0.10(12)
_refine_ls_number_reflns	3667
_refine_ls_number_parameters	244
_refine_ls_number_restraints	1
_refine_ls_R_factor_all	0.0704
_refine_ls_R_factor_gt	0.0541
_refine_ls_wR_factor_ref	0.1563
_refine_ls_wR_factor_gt	0.1420
_refine_ls_goodness_of_fit_ref	0.963
_refine_ls_restrained_S_all	0.963
_refine_ls_shift/su_max	0.006
_refine_ls_shift/su_mean	0.001

11.2.1 Endkoordinaten, äquivalente Auslenkungsparameter (\AA^2)

$$U_{\text{äq}} = (1/3) \sum \sum U_{ij} a_i a_j a_{ij}$$

Atom	X	Y	Z	$U_{\text{äq}}$
C1	0.1396(3)	0.1255(4)	-0.0564(3)	0.0568(8)
C2	0.2022(4)	0.2370(4)	-0.0707(3)	0.0677(10)
C3	0.3388(4)	0.2383(5)	-0.0806(4)	0.0781(12)
C4	0.4119(4)	0.1336(6)	-0.0776(3)	0.0844(14)
C5	0.3491(4)	0.0249(5)	-0.0635(3)	0.0777(13)
C6	0.2116(4)	0.0187(4)	-0.0525(3)	0.0650(10)
C7	0.5618(4)	0.1360(9)	-0.0860(5)	0.127(3)
C8	-0.0909(4)	0.0155(4)	-0.1424(3)	0.0660(10)
C9	-0.0989(4)	0.0384(5)	-0.2572(3)	0.0714(11)
C10	-0.0683(8)	0.1525(6)	-0.3138(5)	0.124(2)
C11	-0.1427(6)	-0.0635(6)	-0.3403(4)	0.1038(17)
C12	-0.0041(3)	0.0996(4)	0.1870(3)	0.0601(9)
C13	-0.1122(4)	0.1253(5)	0.2748(3)	0.0715(10)
C14	-0.1991(6)	0.2274(7)	0.2341(5)	0.1129(19)
C15	-0.1950(6)	0.0133(6)	0.2998(5)	0.113(2)
C16	0.0998(4)	0.0114(5)	0.2314(4)	0.0826(13)
C17	0.3983(7)	0.1809(9)	0.2629(5)	0.130(3)
C18	0.3984(6)	-0.0844(7)	0.3011(6)	0.127(2)
C19	0.3584(4)	0.0886(5)	0.5128(4)	0.0859(14)
C20	0.3004(6)	0.2043(7)	0.5499(5)	0.111(2)
C21	0.2980(10)	-0.0146(9)	0.5821(6)	0.167(4)
C22	0.5067(5)	0.0887(8)	0.5419(5)	0.125(3)
N1	-0.0623(3)	0.0494(3)	0.0756(2)	0.0577(7)
O1	-0.0825(3)	0.2386(3)	-0.0563(3)	0.0756(7)
O2	0.1649(3)	0.0553(4)	0.3359(2)	0.0919(10)
S1	-0.03321(7)	0.11724(8)	-0.03564(7)	0.0579(3)
Si1	0.32672(11)	0.05970(15)	0.35323(10)	0.0835(4)

11.2.2 Bindungslängen (\AA)

C1-C6	1.386(6)	C12-N1	1.488(4)
C1-C2	1.397(6)	C12-C16	1.506(6)
C1-S1	1.775(3)	C12-C13	1.537(5)
C2-C3	1.390(6)	C13-C14	1.493(8)
C3-C4	1.373(7)	C13-C15	1.527(7)
C4-C5	1.370(8)	C16-O2	1.424(5)
C4-C7	1.522(5)	C17-Si1	1.854(8)
C5-C6	1.402(6)	C18-Si1	1.857(7)
C8-C9	1.334(6)	C19-C21	1.528(9)
C8-S1	1.741(4)	C19-C22	1.523(6)
C9-C10	1.455(8)	C19-C20	1.475(8)
C9-C11	1.526(7)	C19-Si1	1.864(4)

N1-S1	1.512(3)	O2-Si1	1.641(3)
O1-S1	1.447(3)		

11.2.3 Bindungswinkel (deg)

C6-C1-C2	121.0(3)	C21-C19-C22	107.3(6)
C6-C1-S1	118.1(3)	C21-C19-C20	109.1(5)
C2-C1-S1	120.9(3)	C22-C19-C20	109.6(5)
C3-C2-C1	118.3(4)	C21-C19-Si1	108.7(4)
C2-C3-C4	121.7(4)	C22-C19-Si1	110.1(3)
C3-C4-C5	119.3(3)	C20-C19-Si1	112.0(3)
C3-C4-C7	121.4(6)	C12-N1-S1	116.7(3)
C5-C4-C7	119.3(6)	C16-O2-Si1	122.5(2)
C6-C5-C4	121.3(5)	O1-S1-N1	121.29(17)
C5-C6-C1	118.5(4)	O1-S1-C8	112.36(19)
C9-C8-S1	124.8(4)	N1-S1-C8	101.30(19)
C8-C9-C11	118.3(4)	O1-S1-C1	105.37(19)
C8-C9-C10	126.5(4)	N1-S1-C1	111.22(16)
C11-C9-C10	115.2(4)	C8-S1-C1	104.17(17)
N1-C12-C16	107.1(3)	O2-Si1-C19	104.82(17)
N1-C12-C13	110.9(3)	O2-Si1-C17	111.3(3)
C16-C12-C13	113.9(3)	C19-Si1-C17	111.3(3)
C14-C13-C12	111.2(4)	O2-Si1-C18	109.6(3)
C14-C13-C15	110.5(4)	C19-Si1-C18	113.9(3)
C12-C13-C15	112.4(4)	C17-Si1-C18	106.0(3)
O2-C16-C12	110.8(4)		

11.2.4 Anisotrope Auslenkungsparameter (\AA^2)

Atom	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
C1	0.0542(15)	0.062(2)	0.0539(16)	-0.0023(19)	0.0036(12)	-0.005(2)
C2	0.071(2)	0.068(3)	0.063(2)	0.0017(19)	0.0013(17)	-0.015(2)
C3	0.069(3)	0.092(3)	0.073(3)	0.009(2)	0.0038(19)	-0.028(3)
C4	0.0535(19)	0.139(5)	0.060(2)	0.012(3)	0.0044(15)	-0.015(3)
C5	0.061(2)	0.106(4)	0.066(2)	-0.002(2)	0.0094(18)	0.012(2)
C6	0.068(2)	0.066(3)	0.062(2)	-0.0021(18)	0.0069(17)	-0.002(2)
C7	0.059(2)	0.215(8)	0.108(3)	0.039(5)	0.005(2)	-0.020(4)
C8	0.0604(19)	0.068(3)	0.069(2)	-0.0039(19)	-0.0038(16)	-0.0036(18)
C9	0.0629(19)	0.087(3)	0.064(2)	-0.003(2)	-0.0085(16)	0.000(2)
C10	0.172(6)	0.118(6)	0.083(3)	0.014(3)	0.001(3)	-0.011(4)
C11	0.106(4)	0.121(5)	0.082(3)	-0.014(3)	-0.028(3)	-0.012(3)
C12	0.0501(15)	0.069(3)	0.0609(17)	-0.0112(19)	0.0027(13)	-0.0066(17)
C13	0.0690(19)	0.083(3)	0.0627(19)	-0.010(2)	0.0083(15)	0.003(3)
C14	0.095(3)	0.129(5)	0.116(4)	-0.026(4)	0.025(3)	0.033(4)
C15	0.102(3)	0.131(6)	0.110(4)	-0.006(4)	0.043(3)	-0.021(4)
C16	0.075(2)	0.097(4)	0.075(2)	-0.012(2)	-0.0052(19)	0.016(2)
C17	0.121(4)	0.181(7)	0.091(3)	0.019(4)	0.034(3)	0.016(5)
C18	0.102(4)	0.136(6)	0.144(5)	-0.043(5)	-0.001(4)	0.037(4)
C19	0.083(2)	0.099(4)	0.075(2)	0.000(3)	-0.012(2)	0.004(3)
C20	0.108(4)	0.144(6)	0.080(3)	-0.015(3)	-0.006(3)	0.010(4)
C21	0.231(10)	0.161(8)	0.108(5)	0.046(5)	0.004(5)	-0.036(7)
C22	0.101(3)	0.163(8)	0.109(4)	-0.024(4)	-0.043(3)	0.026(4)
N1	0.0532(13)	0.0627(19)	0.0575(14)	-0.0015(14)	0.0048(11)	-0.0037(14)
O1	0.0744(15)	0.0659(17)	0.0865(17)	0.0045(15)	0.0034(13)	0.0110(15)
O2	0.0657(14)	0.143(3)	0.0658(15)	-0.0265(18)	-0.0118(12)	0.0195(19)
S1	0.0525(4)	0.0602(5)	0.0612(5)	-0.0017(5)	0.0018(3)	-0.0006(5)
Si1	0.0697(6)	0.1081(10)	0.0721(6)	-0.0095(7)	-0.0051(5)	0.0210(7)

11.2.5 Torsionswinkel (deg)

C6-C1-C2-C3	-0.3(5)	C12-N1-S1-C1	59.2(3)
S1-C1-C2-C3	176.7(3)	C9-C8-S1-O1	42.4(4)
C1-C2-C3-C4	0.6(6)	C9-C8-S1-N1	173.3(3)
C2-C3-C4-C5	-0.5(6)	C9-C8-S1-C1	-71.2(4)
C2-C3-C4-C7	-178.8(4)	C6-C1-S1-O1	-174.2(3)
C3-C4-C5-C6	0.1(6)	C2-C1-S1-O1	8.7(3)
C7-C4-C5-C6	178.4(4)	C6-C1-S1-N1	52.6(3)
C4-C5-C6-C1	0.2(6)	C2-C1-S1-N1	-124.5(3)
C2-C1-C6-C5	-0.1(5)	C6-C1-S1-C8	-55.8(3)
S1-C1-C6-C5	-177.2(3)	C2-C1-S1-C8	127.1(3)
S1-C8-C9-C11	175.9(3)	C16-O2-Si1-C19	-167.1(4)
S1-C8-C9-C10	-3.4(7)	C16-O2-Si1-C17	72.5(5)
N1-C12-C13-C14	-68.3(5)	C16-O2-Si1-C18	-44.5(5)
C16-C12-C13-C14	170.8(4)	C21-C19-Si1-O2	60.0(5)
N1-C12-C13-C15	56.2(5)	C22-C19-Si1-O2	177.2(5)
C16-C12-C13-C15	-64.7(5)	C20-C19-Si1-O2	-60.6(4)
N1-C12-C16-O2	177.5(3)	C21-C19-Si1-C17	-179.6(5)
C13-C12-C16-O2	-59.5(5)	C22-C19-Si1-C17	-62.4(5)
C16-C12-N1-S1	-111.6(3)	C20-C19-Si1-C17	59.8(5)
C13-C12-N1-S1	123.6(3)	C21-C19-Si1-C18	-59.8(6)
C12-C16-O2-Si1	-130.3(4)	C22-C19-Si1-C18	57.4(6)
C12-N1-S1-O1	-65.5(3)	C20-C19-Si1-C18	179.6(4)
C12-N1-S1-C8	169.4(3)		

11.3 epi-444: JK-367

Summenformel	C ₁₃ H ₂₀ ClNO ₂ S
Molgewicht	289.81 g/mol
Kristallgröße	0.60 x 0.18 x 0.13 mm ³ , farblose Nadel
Raumgruppe	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (orthorhombisch)
Gitterkonstanten	a = 5.8520(1) Å α = 90.00° b = 14.3860(1) Å β = 90.00° c = 17.9820(1) Å γ = 90.00° V = 1513.8(3) Å ³ z = 4 F(000) = 616
Temperatur	299(2) K
Dichte	1.272 g cm ⁻³

_diffn_radiation_wavelength	1.54180
_diffn_radiation_type	CuK\alpha
_diffn_radiation_source	'fine-focus sealed tube'
_diffn_radiation_monochromator	graphite
_diffn_measurement_device_type	'Nonius CAD4'
_diffn_measurement_method	\w/2\q
_diffn_detector_area_resol_mean	?
_diffn_standards_number	3
_diffn_standards_interval_count	?
_diffn_standards_interval_time	120
_diffn_standards_decay_%	0
_diffn_reflns_number	3203
_diffn_reflns_av_R_equivalents	0.0253
_diffn_reflns_av_sigmaI/netI	0.0258
_diffn_reflns_limit_h_min	-6
_diffn_reflns_limit_h_max	6
_diffn_reflns_limit_k_min	-17
_diffn_reflns_limit_k_max	17
_diffn_reflns_limit_l_min	-21
_diffn_reflns_limit_l_max	19
_diffn_reflns_theta_min	3.94
_diffn_reflns_theta_max	66.93
_reflns_number_total	2666
_reflns_number_gt	2474
_reflns_threshold_expression	>2sigma(I)

Refinement of F^2 against ALL reflections. The weighted R-factor wR and goodness of fit S are based on F^2 , conventional R-factors R are based on F , with F set to zero for negative F^2 . The threshold expression of $F^2 > 2\sigma(F^2)$ is used only for calculating R-factors(gt) etc. and is not relevant to the choice of reflections for refinement. R-factors based on F^2 are statistically about twice as large as those based on F , and R-factors based on ALL data will be even larger.

_refine_ls_structure_factor_coef	Fsqd
_refine_ls_matrix_type	full
_refine_ls_weighting_scheme	calc
_refine_ls_weighting_details	'calc w=1/[s^2*(Fo^2)+(0.0800P)^2+0.3706P] where P=(Fo^2+2Fc^2)/3'
_atom_sites_solution_primary	direct
_atom_sites_solution_secondary	difmap
_atom_sites_solution_hydrogens	geom
_refine_ls_hydrogen_treatment	mixed
_refine_ls_extinction_method	SHELXL
_refine_ls_extinction_coef	0.0094(9)
_refine_ls_extinction_expression	'Fc*^=kFc[1+0.001xFc^2\l^3/sin(2\q)]^-1/4'

_refine_ls_abs_structure_details	'Flack H D (1983), Acta Cryst. A39, 876-881'
_refine_ls_abs_structure_Flack	-0.03(2)
_refine_ls_number_reflns	2666
_refine_ls_number_parameters	170
_refine_ls_number_restraints	1
_refine_ls_R_factor_all	0.0479
_refine_ls_R_factor_gt	0.0432
_refine_ls_wR_factor_ref	0.1217
_refine_ls_wR_factor_gt	0.1172
_refine_ls_goodness_of_fit_ref	1.043
_refine_ls_restrained_S_all	1.042
_refine_ls_shift/su_max	0.003
_refine_ls_shift/su_mean	0.000

11.3.1 Endkoordinaten, äquivalente Auslenkungsparameter (\AA^2)

$$U_{\text{äq}} = (1/3) \sum \sum U_{ij} a_i a_j a_{ij}$$

Atom	X	Y	Z	$U_{\text{äq}}$
Cl1	-0.0262(3)	0.60173(7)	-0.17080(5)	0.1100(6)
S1	0.01632(11)	0.52408(4)	-0.01857(3)	0.0432(2)
O1	-0.2314(3)	0.53557(16)	-0.02046(13)	0.0659(6)
O2	0.4980(5)	0.68120(16)	0.0421(2)	0.0906(9)
N1	0.1543(4)	0.53158(15)	0.05194(13)	0.0480(5)
C1	0.1248(7)	0.6042(2)	-0.08685(18)	0.0649(9)
C2	0.0840(4)	0.41372(17)	-0.05483(14)	0.0402(5)
C3	0.2926(5)	0.37255(19)	-0.03912(16)	0.0472(6)
C4	0.3373(5)	0.2847(2)	-0.06646(17)	0.0515(7)
C5	0.1790(5)	0.23764(18)	-0.10959(15)	0.0467(6)
C6	-0.0267(6)	0.28093(19)	-0.12508(16)	0.0538(7)
C7	-0.0759(5)	0.3686(2)	-0.09828(16)	0.0514(7)
C8	0.2300(8)	0.1410(2)	-0.1374(2)	0.0690(10)
C9	0.1496(5)	0.61860(19)	0.09583(17)	0.0485(7)
C10	0.3964(6)	0.6480(2)	0.1077(2)	0.0705(10)
C11	0.0179(6)	0.6031(2)	0.16774(16)	0.0600(7)
C12	0.1352(8)	0.5361(4)	0.2207(2)	0.0942(14)
C13	-0.0357(9)	0.6958(3)	0.2061(3)	0.0980(14)

11.3.2 Bindungslängen (\AA)

Cl1-C1	1.749(4)	C3-C4	1.381(4)
S1-O1	1.460(2)	C4-C5	1.385(4)
S1-N1	1.507(2)	C5-C6	1.383(4)
S1-C2	1.761(2)	C5-C8	1.507(4)
S1-C1	1.799(3)	C6-C7	1.381(4)
O2-C10	1.405(5)	C9-C10	1.520(4)
O2-H2O	0.814(19)	C9-C11	1.522(4)
N1-C9	1.480(3)	C11-C12	1.518(5)
C2-C7	1.381(4)	C11-C13	1.534(5)
C2-C3	1.386(4)		

11.3.3 Bindungswinkel (deg)

O1-S1-N1	122.93(14)	C3-C4-C5	121.3(3)
O1-S1-C2	108.47(12)	C6-C5-C4	118.3(2)
N1-S1-C2	104.81(13)	C6-C5-C8	121.4(3)
O1-S1-C1	105.19(17)	C4-C5-C8	120.3(3)
N1-S1-C1	109.83(16)	C7-C6-C5	121.5(3)
C2-S1-C1	104.20(14)	C2-C7-C6	119.0(3)
C10-O2-H2O	113(4)	N1-C9-C10	107.0(2)
C9-N1-S1	119.95(19)	N1-C9-C11	109.8(2)
Cl1-C1-S1	113.5(2)	C10-C9-C11	113.7(3)
C7-C2-C3	120.8(2)	O2-C10-C9	112.2(3)
C7-C2-S1	118.7(2)	C12-C11-C9	113.4(3)
C3-C2-S1	120.5(2)	C12-C11-C13	111.2(3)
C4-C3-C2	119.0(3)	C9-C11-C13	111.0(3)

11.3.4 Anisotrope Auslenkungsparameter (\AA^2)

Atom	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₂₃	U ₁₃	U ₁₂
Cl1	0.2044(16)	0.0659(5)	0.0598(5)	-0.0006(4)	-0.0211(8)	0.0240(8)
S1	0.0394(4)	0.0398(3)	-0.0044(2)	0.0030(3)	0.0505(3)	0.0055(3)
O1	0.0358(10)	0.0754(14)	0.0865(15)	-0.0242(12)	-0.0017(10)	0.0192(10)
O2	0.0678(16)	0.0502(13)	0.154(3)	-0.0177(14)	0.0469(18)	-0.0100(12)
N1	0.0489(13)	0.0413(11)	0.0537(13)	-0.0052(10)	-0.0007(10)	0.0001(10)
C1	0.091(3)	0.0443(15)	0.0595(17)	0.0024(14)	0.0096(17)	0.0045(16)
C2	0.0358(13)	0.0377(12)	0.0472(13)	-0.0011(11)	-0.0002(11)	0.0030(10)
C3	0.0347(14)	0.0457(14)	0.0613(16)	-0.0054(12)	-0.0034(12)	0.0019(11)
C4	0.0448(15)	0.0470(15)	0.0626(18)	-0.0017(12)	-0.0034(13)	0.0100(12)
C5	0.0557(16)	0.0392(13)	0.0451(14)	0.0010(11)	-0.0025(12)	0.0054(11)
C6	0.0554(18)	0.0488(14)	0.0570(15)	-0.0073(11)	-0.0133(14)	-0.0006(14)
C7	0.0440(16)	0.0501(15)	0.0600(16)	-0.0047(13)	-0.0107(13)	0.0048(12)
C8	0.094(3)	0.0466(16)	0.0658(19)	-0.0090(15)	-0.0035(19)	0.0136(17)
C9	0.0382(15)	0.0459(14)	0.0615(17)	-0.0098(13)	-0.0034(13)	0.0045(11)
C10	0.0435(17)	0.0559(18)	0.112(3)	-0.0256(18)	0.0014(19)	-0.0075(14)
C11	0.0454(16)	0.078(2)	0.0565(15)	-0.0142(14)	0.0000(15)	-0.0025(16)
C12	0.098(3)	0.114(3)	0.071(2)	0.011(2)	-0.018(2)	-0.013(3)
C13	0.087(3)	0.121(4)	0.086(3)	-0.044(3)	0.014(2)	0.013(3)

11.3.5 Torsionswinkel (deg)

O1-S1-N1-C9	-59.1(3)	C3-C4-C5-C6	0.2(5)
C2-S1-N1-C9	176.7(2)	C3-C4-C5-C8	-178.7(3)
C1-S1-N1-C9	65.3(2)	C4-C5-C6-C7	-0.4(5)
O1-S1-C1-Cl1	-45.2(2)	C8-C5-C6-C7	178.6(3)
N1-S1-C1-Cl1	-179.38(16)	C3-C2-C7-C6	1.0(4)
C2-S1-C1-Cl1	68.8(2)	S1-C2-C7-C6	-178.1(2)
O1-S1-C2-C7	19.3(3)	C5-C6-C7-C2	-0.2(5)
N1-S1-C2-C7	152.2(2)	S1-N1-C9-C10	-127.2(3)
C1-S1-C2-C7	-92.4(3)	S1-N1-C9-C11	108.9(2)
O1-S1-C2-C3	-159.9(2)	N1-C9-C10-O2	71.6(3)
N1-S1-C2-C3	-26.9(3)	C11-C9-C10-O2	-167.0(3)
C1-S1-C2-C3	88.5(3)	N1-C9-C11-C12	66.5(3)
C7-C2-C3-C4	-1.2(4)	C10-C9-C11-C12	-53.4(4)
S1-C2-C3-C4	177.9(2)	N1-C9-C11-C13	-167.5(3)
C2-C3-C4-C5	0.6(5)	C10-C9-C11-C13	72.7(4)

11.4 465: JK-256

Summenformel	$C_{13}H_{19}NO_2S$
Molgewicht	253.35 g/mol
Kristallgröße	0.45 x 0.30 x 0.15 mm ³ , farbloses Prisma
Raumgruppe	$P2_1 2_1 2_1$ (orthorhombisch)
Gitterkonstanten	$a = 7.9035(8) \text{ \AA}$ $\alpha = 90.00^\circ$ $b = 11.9753(8) \text{ \AA}$ $\beta = 90.00^\circ$ $c = 14.4187(8) \text{ \AA}$ $\gamma = 90.00^\circ$ $V = 1278.1(5) \text{ \AA}^3$ $z = 4$ $F(000) = 544$
Temperatur	299(2) K
Dichte	1.233 g cm ⁻³

_diffn_radiation_wavelength	1.54180
_diffn_radiation_type	CuK α
_diffn_radiation_source	'fine-focus sealed tube'
_diffn_radiation_monochromator	graphite
_diffn_measurement_device_type	'Nonius CAD4'
_diffn_measurement_method	$\omega/2\theta$
_diffn_detector_area_resol_mean	?
_diffn_standards_number	3
_diffn_standards_interval_count	?
_diffn_standards_interval_time	120
_diffn_standards_decay_%	5.0
_diffn_reflns_number	1951
_diffn_reflns_av_R_equivalents	0.0432
_diffn_reflns_av_sigmaI/netI	0.0251
_diffn_reflns_limit_h_min	-9
_diffn_reflns_limit_h_max	0
_diffn_reflns_limit_k_min	0
_diffn_reflns_limit_k_max	14
_diffn_reflns_limit_l_min	-17
_diffn_reflns_limit_l_max	5
_diffn_reflns_theta_min	4.80
_diffn_reflns_theta_max	66.96
_reflns_number_total	1842
_reflns_number_gt	1728
_reflns_threshold_expression	$>2\sigma(I)$

Refinement of F^2 against ALL reflections. The weighted R-factor wR and goodness of fit S are based on F^2 , conventional R-factors R are based on F , with F set to zero for negative F^2 . The threshold expression of $F^2 > 2\sigma(F^2)$ is used only for calculating R-factors(gt) etc. and is not relevant to the choice of reflections for refinement. R-factors based on F^2 are statistically about twice as large as those based on F , and R-factors based on ALL data will be even larger.

_refine_ls_structure_factor_coef	Fsqd
_refine_ls_matrix_type	full
_refine_ls_weighting_scheme	calc
_refine_ls_weighting_details	'calc $w=1/[\sigma^2(F_o^2)+(0.0728P)^2+0.6894P]$ where $P=(F_o^2+2F_c^2)/3$ '
_atom_sites_solution_primary	direct
_atom_sites_solution_secondary	difmap
_atom_sites_solution_hydrogens	geom
_refine_ls_hydrogen_treatment	constr
_refine_ls_extinction_method	none
_refine_ls_extinction_coef	?
_refine_ls_abs_structure_details	'Flack H D (1983), Acta Cryst. A39, 876-881'

_refine_ls_abs_structure_Flack	-0.04(3)
_refine_ls_number_reflns	1842
_refine_ls_number_parameters	157
_refine_ls_number_restraints	0
_refine_ls_R_factor_all	0.0481
_refine_ls_R_factor_gt	0.0444
_refine_ls_wR_factor_ref	0.1213
_refine_ls_wR_factor_gt	0.1180
_refine_ls_goodness_of_fit_ref	1.040
_refine_ls_restrained_S_all	1.040
_refine_ls_shift/su_max	0.020
_refine_ls_shift/su_mean	0.001

11.4.1 Endkoordinaten, äquivalente Auslenkungsparameter (\AA^2)

$$U_{\text{äq}} = (1/3) \sum \sum U_{ij} a_i a_j$$

Atom	X	Y	Z	$U_{\text{äq}}$
S1	0.33650(10)	0.31904(6)	0.34211(5)	0.0376(2)
O1	0.5123(3)	0.1379(2)	0.36192(19)	0.0525(7)
O2	0.3444(4)	0.3367(2)	0.24246(15)	0.0517(6)
N1	0.1934(4)	0.2547(2)	0.3882(2)	0.0452(7)
C1	0.5318(5)	0.2526(3)	0.3763(3)	0.0475(9)
C2	0.3763(6)	0.0926(3)	0.4167(3)	0.0604(11)
C3	0.2047(5)	0.1306(3)	0.3826(3)	0.0485(9)
C4	0.1568(5)	0.0837(3)	0.2873(3)	0.0523(9)
C5	-0.0191(6)	0.1264(4)	0.2590(4)	0.0734(13)
C6	0.1578(7)	-0.0433(3)	0.2868(4)	0.0833(15)
C7	0.3401(4)	0.4508(2)	0.3964(2)	0.0367(7)
C8	0.4065(4)	0.5396(3)	0.3491(2)	0.0458(8)
C9	0.4139(5)	0.6427(3)	0.3908(3)	0.0510(9)
C10	0.3571(5)	0.6583(3)	0.4805(3)	0.0466(8)
C11	0.2912(5)	0.5670(3)	0.5273(3)	0.0482(9)
C12	0.2843(5)	0.4642(3)	0.4867(2)	0.0437(8)
C13	0.3619(7)	0.7712(3)	0.5253(4)	0.0729(13)

11.4.2 Bindungslängen (\AA)

S1-O2	1.454(2)	C4-C6	1.522(5)
S1-N1	1.521(3)	C4-C5	1.536(6)
S1-C7	1.761(3)	C7-C8	1.369(5)
S1-C1	1.805(4)	C7-C12	1.384(4)
O1-C1	1.397(5)	C8-C9	1.375(5)
O1-C2	1.441(5)	C9-C10	1.382(5)
N1-C3	1.490(4)	C10-C11	1.386(5)
C2-C3	1.513(6)	C10-C13	1.499(5)
C3-C4	1.532(5)	C11-C12	1.365(5)

11.4.3 Bindungswinkel (deg)

O2-S1-N1	122.50(18)	C2-C3-C4	113.8(3)
O2-S1-C7	107.96(14)	C6-C4-C3	111.7(4)
N1-S1-C7	105.74(16)	C6-C4-C5	109.6(4)
O2-S1-C1	107.31(17)	C3-C4-C5	109.9(3)
N1-S1-C1	107.04(17)	C8-C7-C12	120.1(3)
C7-S1-C1	105.04(17)	C8-C7-S1	118.7(2)
C1-O1-C2	111.8(3)	C12-C7-S1	121.1(2)
C3-N1-S1	115.9(3)	C7-C8-C9	119.7(3)
O1-C1-S1	107.4(3)	C8-C9-C10	121.1(3)
O1-C2-C3	112.1(3)	C9-C10-C11	118.2(3)
N1-C3-C2	109.6(3)	C9-C10-C13	121.1(3)
N1-C3-C4	113.5(3)	C11-C10-C13	120.7(3)

C12-C11-C10

121.1(3)

C11-C12-C7

119.7(3)

11.4.4 Anisotrope Auslenkungsparameter (\AA^2)

Atom	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₂₃	U ₁₃	U ₁₂
S1	0.0455(4)	0.0428(4)	0.0246(4)	0.0000(3)	-0.0004(4)	0.0040(3)
O1	0.0606(15)	0.0520(14)	0.0448(15)	-0.0034(12)	-0.0048(13)	0.0110(11)
O2	0.0736(16)	0.0609(14)	0.0205(10)	0.0020(10)	-0.0013(12)	0.0060(14)
N1	0.0463(16)	0.0442(15)	0.0450(18)	-0.0039(13)	0.0062(14)	-0.0009(12)
C1	0.0516(19)	0.056(2)	0.0345(18)	-0.0013(16)	-0.0037(16)	0.0052(16)
C2	0.084(3)	0.052(2)	0.045(2)	0.0109(19)	-0.008(2)	0.003(2)
C3	0.062(2)	0.0440(18)	0.040(2)	0.0036(16)	0.0072(18)	-0.0044(17)
C4	0.061(2)	0.0517(19)	0.044(2)	-0.0094(17)	0.003(2)	-0.0083(19)
C5	0.061(3)	0.086(3)	0.073(3)	-0.005(3)	-0.009(2)	-0.009(2)
C6	0.101(4)	0.059(2)	0.090(4)	-0.024(3)	0.004(4)	-0.007(3)
C7	0.0437(15)	0.0373(14)	0.0290(15)	0.0023(13)	0.0019(16)	0.0038(15)
C8	0.0551(18)	0.0545(19)	0.0277(16)	0.0056(16)	0.0103(17)	-0.0009(15)
C9	0.060(2)	0.0504(19)	0.043(2)	0.0092(17)	0.0090(19)	-0.0124(16)
C10	0.0484(17)	0.0453(17)	0.0461(19)	-0.0026(16)	0.0010(17)	-0.0003(15)
C11	0.055(2)	0.0561(19)	0.0335(17)	-0.0041(16)	0.0129(17)	-0.0031(16)
C12	0.0554(18)	0.0441(16)	0.0316(17)	0.0032(15)	0.0116(16)	-0.0011(15)
C13	0.089(3)	0.054(2)	0.076(3)	-0.014(2)	0.012(3)	-0.011(2)

11.4.5 Torsionswinkel (deg)

O2-S1-N1-C3	78.9(3)	O2-S1-C7-C8	-22.5(3)
C7-S1-N1-C3	-157.0(3)	N1-S1-C7-C8	-155.2(3)
C1-S1-N1-C3	-45.4(3)	C1-S1-C7-C8	91.8(3)
C2-O1-C1-S1	-60.8(3)	O2-S1-C7-C12	160.5(3)
O2-S1-C1-O1	-84.5(3)	N1-S1-C7-C12	27.8(3)
N1-S1-C1-O1	48.7(3)	C1-S1-C7-C12	-85.3(3)
C7-S1-C1-O1	160.8(2)	C12-C7-C8-C9	-1.5(5)
C1-O1-C2-C3	70.4(4)	S1-C7-C8-C9	-178.6(3)
S1-N1-C3-C2	52.3(4)	C7-C8-C9-C10	0.8(6)
S1-N1-C3-C4	-76.2(4)	C8-C9-C10-C11	-0.4(6)
O1-C2-C3-N1	-60.6(4)	C8-C9-C10-C13	-178.7(4)
O1-C2-C3-C4	67.7(4)	C9-C10-C11-C12	0.8(6)
N1-C3-C4-C6	-175.9(4)	C13-C10-C11-C12	179.2(4)
C2-C3-C4-C6	57.8(5)	C10-C11-C12-C7	-1.6(6)
N1-C3-C4-C5	-54.0(4)	C8-C7-C12-C11	2.0(5)
C2-C3-C4-C5	179.7(3)	S1-C7-C12-C11	179.0(3)

11.5 epi-465: JK-383

Summenformel	C ₁₃ H ₁₉ NO ₂ S
Molgewicht	253.35 g/mol
Kristallgröße	0.50 x 0.09 x 0.06 mm ³ , farblose, lange Nadel
Raumgruppe	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (orthorhombisch)
Gitterkonstanten	a = 5.6582(9) Å α = 90.00° b = 15.156(2) Å β = 90.00° c = 16.598(2) Å γ = 90.00° V = 1423.4(3) Å ³ z = 4 F(000) = 544
Temperatur	299(2) K
Dichte	1.182 g cm ⁻³

_diffn_radiation_wavelength	1.54180
_diffn_radiation_type	CuK\alpha
_diffn_radiation_source	'fine-focus sealed tube'
_diffn_radiation_monochromator	graphite
_diffn_measurement_device_type	'Nonius CAD4'
_diffn_measurement_method	\w/2\q
_diffn_detector_area_resol_mean	?
_diffn_standards_number	3
_diffn_standards_interval_count	?
_diffn_standards_interval_time	120
_diffn_standards_decay_%	30
_diffn_reflns_number	1539
_diffn_reflns_av_R_equivalents	0.1137
_diffn_reflns_av_sigmaI/netI	0.0564
_diffn_reflns_limit_h_min	-6
_diffn_reflns_limit_h_max	0
_diffn_reflns_limit_k_min	-18
_diffn_reflns_limit_k_max	0
_diffn_reflns_limit_l_min	-19
_diffn_reflns_limit_l_max	1
_diffn_reflns_theta_min	3.95
_diffn_reflns_theta_max	66.86
_reflns_number_total	1529
_reflns_number_gt	988
_reflns_threshold_expression	>2sigma(I)

Refinement of F^2 against ALL reflections. The weighted R-factor wR and goodness of fit S are based on F^2 , conventional R-factors R are based on F , with F set to zero for negative F^2 . The threshold expression of $F^2 > 2\sigma(F^2)$ is used only for calculating R-factors(gt) etc. and is not relevant to the choice of reflections for refinement. R-factors based on F^2 are statistically about twice as large as those based on F , and R-factors based on ALL data will be even larger.

_refine_ls_structure_factor_coef	Fsqd
_refine_ls_matrix_type	full
_refine_ls_weighting_scheme	calc
_refine_ls_weighting_details	'calc w=1/[$s^2(F_o^2)+(0.1495P)^2+0.0000P$] where $P=(F_o^2+2F_c^2)/3$ '
_atom_sites_solution_primary	direct
_atom_sites_solution_secondary	difmap
_atom_sites_solution_hydrogens	geom
_refine_ls_hydrogen_treatment	constr
_refine_ls_extinction_method	none
_refine_ls_extinction_coef	?
_refine_ls_abs_structure_details	'Flack H D (1983), Acta Cryst. A39, 876-881'

_refine_ls_abs_structure_Flack	0.03(8)
_refine_ls_number_reflns	1529
_refine_ls_number_parameters	157
_refine_ls_number_restraints	0
_refine_ls_R_factor_all	0.1319
_refine_ls_R_factor_gt	0.0806
_refine_ls_wR_factor_ref	0.2310
_refine_ls_wR_factor_gt	0.1993
_refine_ls_goodness_of_fit_ref	1.039
_refine_ls_restrained_S_all	1.039
_refine_ls_shift/su_max	0.000
_refine_ls_shift/su_mean	0.000

11.5.1 Endkoordinaten, äquivalente Auslenkungsparameter (\AA^2)

$$U_{\text{äq}} = (1/3) \sum \sum U_{ij} a_i a_j$$

Atom	X	Y	Z	$U_{\text{äq}}$
S1	0.6247(3)	0.41148(15)	0.30629(12)	0.0672(6)
O1	0.8118(12)	0.5058(4)	0.1942(3)	0.0870(19)
O2	0.3805(11)	0.4100(5)	0.2793(5)	0.121(3)
N1	0.7169(16)	0.4795(5)	0.3632(4)	0.080(2)
C1	0.8004(18)	0.4183(6)	0.2174(4)	0.081(3)
C2	0.9195(18)	0.5595(7)	0.2539(5)	0.088(3)
C3	0.773(2)	0.5681(5)	0.3287(5)	0.082(3)
C4	0.905(4)	0.6231(7)	0.3939(7)	0.130(6)
C5	0.957(6)	0.7156(9)	0.3648(10)	0.253(16)
C6	0.779(5)	0.6256(10)	0.4684(8)	0.202(11)
C7	0.6865(12)	0.3092(5)	0.3508(4)	0.0613(19)
C8	0.5285(15)	0.2397(6)	0.3417(5)	0.073(2)
C9	0.5683(15)	0.1607(6)	0.3767(5)	0.076(2)
C10	0.7721(15)	0.1447(5)	0.4220(4)	0.064(2)
C11	0.9302(14)	0.2146(6)	0.4299(4)	0.072(2)
C12	0.8923(13)	0.2944(6)	0.3948(4)	0.066(2)
C13	0.818(2)	0.0578(7)	0.4605(6)	0.097(3)

11.5.2 Bindungslängen (\AA)

S1-O2	1.453(6)	C4-C6	1.43(2)
S1-N1	1.492(8)	C4-C5	1.511(15)
S1-C7	1.752(8)	C7-C8	1.389(10)
S1-C1	1.781(8)	C7-C12	1.393(10)
O1-C1	1.383(10)	C8-C9	1.350(11)
O1-C2	1.419(11)	C9-C10	1.398(11)
N1-C3	1.494(10)	C10-C11	1.393(11)
C2-C3	1.499(12)	C10-C13	1.487(12)
C3-C4	1.558(16)	C11-C12	1.359(12)

11.5.3 Bindungswinkel (deg)

O2-S1-N1	122.6(5)	C2-C3-C4	110.7(10)
O2-S1-C7	107.8(4)	C6-C4-C5	110.3(14)
N1-S1-C7	105.9(4)	C6-C4-C3	112.0(14)
O2-S1-C1	106.1(5)	C5-C4-C3	111.6(11)
N1-S1-C1	106.8(4)	C8-C7-C12	118.2(7)
C7-S1-C1	106.8(4)	C8-C7-S1	119.8(6)
C1-O1-C2	112.1(6)	C12-C7-S1	122.1(6)
S1-N1-C3	116.9(6)	C9-C8-C7	121.3(8)
O1-C1-S1	108.2(6)	C8-C9-C10	121.5(8)
O1-C2-C3	112.9(8)	C11-C10-C9	116.7(7)
N1-C3-C2	110.8(7)	C11-C10-C13	121.4(8)
N1-C3-C4	108.5(7)	C9-C10-C13	121.9(9)

C12-C11-C10 122.3(7) | C11-C12-C7 120.0(7)

11.5.4 Anisotrope Auslenkungsparameter (\AA^2)

Atom	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₂₃	U ₁₃	U ₁₂
S1	0.0284(8)	0.0739(12)	0.0992(12)	-0.0006(11)	0.0017(8)	0.0073(9)
O1	0.087(5)	0.099(4)	0.075(3)	0.016(3)	0.005(3)	0.030(4)
O2	0.023(3)	0.117(5)	0.223(7)	0.025(6)	-0.029(4)	0.012(4)
N1	0.079(5)	0.069(4)	0.092(4)	-0.005(3)	0.031(4)	-0.003(4)
C1	0.076(6)	0.093(6)	0.073(4)	0.010(4)	-0.001(4)	0.029(6)
C2	0.069(7)	0.090(6)	0.104(6)	0.031(5)	0.014(5)	0.007(5)
C3	0.089(7)	0.063(5)	0.096(5)	0.012(4)	0.015(5)	0.005(5)
C4	0.193(17)	0.084(7)	0.113(7)	0.001(5)	0.026(10)	-0.049(9)
C5	0.47(5)	0.105(10)	0.184(13)	0.033(9)	-0.07(3)	-0.12(2)
C6	0.33(3)	0.140(11)	0.135(10)	-0.028(9)	0.031(17)	-0.089(19)
C7	0.031(4)	0.075(5)	0.078(4)	-0.011(4)	0.002(3)	-0.001(3)
C8	0.036(4)	0.077(6)	0.107(5)	-0.016(4)	-0.019(4)	-0.011(4)
C9	0.053(5)	0.072(6)	0.104(6)	0.001(4)	-0.010(4)	-0.012(4)
C10	0.057(5)	0.073(5)	0.061(4)	-0.005(3)	0.011(3)	0.000(4)
C11	0.039(4)	0.097(6)	0.079(4)	0.004(4)	-0.007(3)	0.005(4)
C12	0.026(3)	0.088(6)	0.085(4)	-0.002(4)	-0.009(3)	-0.017(4)
C13	0.095(8)	0.098(7)	0.098(5)	0.018(5)	0.007(6)	0.007(6)

11.5.5 Torsionswinkel (deg)

O2-S1-N1-C3	-78.7(8)	O2-S1-C7-C8	11.8(8)
C7-S1-N1-C3	157.3(7)	N1-S1-C7-C8	144.6(7)
C1-S1-N1-C3	43.7(8)	C1-S1-C7-C8	-101.8(7)
C2-O1-C1-S1	61.3(8)	O2-S1-C7-C12	-169.0(7)
O2-S1-C1-O1	82.9(7)	N1-S1-C7-C12	-36.1(7)
N1-S1-C1-O1	-49.3(7)	C1-S1-C7-C12	77.4(7)
C7-S1-C1-O1	-162.3(6)	C12-C7-C8-C9	2.2(12)
C1-O1-C2-C3	-68.0(9)	S1-C7-C8-C9	-178.6(7)
S1-N1-C3-C2	-48.6(11)	C7-C8-C9-C10	-1.3(13)
S1-N1-C3-C4	-170.3(9)	C8-C9-C10-C11	0.6(12)
O1-C2-C3-N1	56.3(11)	C8-C9-C10-C13	-179.8(8)
O1-C2-C3-C4	176.7(9)	C9-C10-C11-C12	-0.8(11)
N1-C3-C4-C6	-52.9(16)	C13-C10-C11-C12	179.5(8)
C2-C3-C4-C6	-174.7(13)	C10-C11-C12 C7	1.8(12)
N1-C3-C4-C5	-177.1(18)	C8-C7-C12-C11	-2.4(11)
C2-C3-C4-C5	61(2)	S1-C7-C12-C11	178.4(6)

11.6 ent-465: JK-373

Summenformel	C ₁₃ H ₁₉ NO ₂ S
Molgewicht	253.35 g/mol
Kristallgröße	0.60 x 0.50 x 0.50 mm ³ , farbloses Prisma
Raumgruppe	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (orthorhombisch)
Gitterkonstanten	$a = 7.9142(8) \text{ \AA}$ $\alpha = 90.00^\circ$ $b = 11.9796(8) \text{ \AA}$ $\beta = 90.00^\circ$ $c = 14.419(1) \text{ \AA}$ $\gamma = 90.00^\circ$ $V = 1367.05(19) \text{ \AA}^3$ $z = 4$ $F(000) = 544$
Temperatur	299(2) K
Dichte	1.231 g cm ⁻³
_diffn_radiation_wavelength	1.54180
_diffn_radiation_type	CuK α
_diffn_radiation_source	'fine-focus sealed tube'
_diffn_radiation_monochromator	graphite
_diffn_measurement_device_type	'Nonius CAD4'
_diffn_measurement_method	\w/2\q
_diffn_detector_area_resol_mean	?
_diffn_standards_number	3
_diffn_standards_interval_count	?
_diffn_standards_interval_time	120
_diffn_standards_decay_%	1.0
_diffn_reflns_number	2744
_diffn_reflns_av_R_equivalents	0.0694
_diffn_reflns_av_sigmaI/netI	0.0264
_diffn_reflns_limit_h_min	0
_diffn_reflns_limit_h_max	9
_diffn_reflns_limit_k_min	0
_diffn_reflns_limit_k_max	14
_diffn_reflns_limit_l_min	-17
_diffn_reflns_limit_l_max	17
_diffn_reflns_theta_min	4.80
_diffn_reflns_theta_max	66.91
_reflns_number_total	2440
_reflns_number_gt	2379
_reflns_threshold_expression	>2sigma(I)

Refinement of F^2 against ALL reflections. The weighted R-factor wR and goodness of fit S are based on F^2 , conventional R-factors R are based on F , with F set to zero for negative F^2 . The threshold expression of $F^2 > 2\text{sigma}(F^2)$ is used only for calculating R-factors(gt) etc. and is not relevant to the choice of reflections for refinement. R-factors based on F^2 are statistically about twice as large as those based on F , and R-factors based on ALL data will be even larger.

_refine_ls_structure_factor_coef	Fsqd
_refine_ls_matrix_type	full
_refine_ls_weighting_scheme	calc
_refine_ls_weighting_details	'calc w=1/[\s^2(Fo^2)+(0.0718P)^2+0.3875P] where P=(Fo^2+2Fc^2)/3'
_atom_sites_solution_primary	direct
_atom_sites_solution_secondary	difmap
_atom_sites_solution_hydrogens	geom
_refine_ls_hydrogen_treatment	constr
_refine_ls_extinction_method	SHELXL
_refine_ls_extinction_coef	0.0056(9)
_refine_ls_extinction_expression	'Fc^*=kFc[1+0.001xFc^2\l^3/sin(2\q)]^-1/4'

_refine_ls_abs_structure_details	'Flack H D (1983), Acta Cryst. A39, 876-881'
_refine_ls_abs_structure_Flack	-0.02(2)
_refine_ls_number_reflns	2440
_refine_ls_number_parameters	155
_refine_ls_number_restraints	0
_refine_ls_R_factor_all	0.0423
_refine_ls_R_factor_gt	0.0412
_refine_ls_wR_factor_ref	0.1173
_refine_ls_wR_factor_gt	0.1165
_refine_ls_goodness_of_fit_ref	1.099
_refine_ls_restrained_S_all	1.099
_refine_ls_shift/su_max	0.005
_refine_ls_shift/su_mean	0.001

11.6.1 Endkoordinaten, äquivalente Auslenkungsparameter (\AA^2)

$$U_{\text{äq}} = (1/3) \sum \sum U_{ij} a_i a_j$$

Atom	X	Y	Z	$U_{\text{äq}}$
C1	-0.0316(3)	0.7484(2)	0.1237(2)	0.0467(6)
C2	0.1235(4)	0.9086(2)	0.0826(2)	0.0592(8)
C3	0.2965(4)	0.8704(2)	0.1173(2)	0.0499(7)
C4	0.3445(4)	0.9164(2)	0.2129(2)	0.0541(7)
C5	0.3427(6)	1.0442(3)	0.2142(3)	0.0819(11)
C6	0.5193(5)	0.8743(3)	0.2407(3)	0.0735(10)
C7	0.1604(3)	0.54996(19)	0.10352(17)	0.0385(5)
C8	0.0931(3)	0.4605(2)	0.15175(19)	0.0451(6)
C9	0.0856(4)	0.3579(2)	0.1091(2)	0.0526(7)
C10	0.1435(3)	0.3418(2)	0.0195(2)	0.0466(6)
C11	0.2104(4)	0.4327(2)	-0.0275(2)	0.0488(6)
C12	0.2172(3)	0.5366(2)	0.01375(18)	0.0446(6)
C13	0.1388(5)	0.2291(3)	-0.0251(3)	0.0726(9)
N1	0.3063(3)	0.74613(18)	0.11222(17)	0.0464(5)
O1	-0.0111(3)	0.86312(17)	0.13821(15)	0.0525(5)
O2	0.1548(3)	0.66400(16)	0.25758(12)	0.0538(5)
S1	0.16429(7)	0.68147(5)	0.15804(4)	0.0388(2)

11.6.2 Bindungslängen (\AA)

C1-O1	1.400(3)	C7-C8	1.385(3)
C1-S1	1.814(3)	C7-S1	1.761(2)
C2-O1	1.441(4)	C8-C9	1.375(4)
C2-C3	1.527(4)	C9-C10	1.385(4)
C3-N1	1.493(3)	C10-C11	1.388(4)
C3-C4	1.533(4)	C10-C13	1.496(4)
C4-C6	1.526(5)	C11-C12	1.381(4)
C4-C5	1.531(4)	N1-S1	1.516(2)
C7-C12	1.379(4)	O2-S1	1.4524(18)

11.6.3 Bindungswinkel (deg)

O1-C1-S1	107.10(19)	C9-C8-C7	118.9(3)
O1-C2-C3	111.6(2)	C8-C9-C10	121.9(2)
N1-C3-C2	109.2(2)	C9-C10-C11	118.2(2)
N1-C3-C4	112.9(2)	C9-C10-C13	121.3(3)
C2-C3-C4	114.2(2)	C11-C10-C13	120.5(3)
C6-C4-C5	109.6(3)	C12-C11-C10	120.8(2)
C6-C4-C3	110.0(3)	C7-C12-C11	119.8(2)
C5-C4-C3	111.6(3)	C3-N1-S1	116.72(19)
C12-C7-C8	120.5(2)	C1-O1-C2	112.0(2)
C12-C7-S1	121.14(18)	O2-S1-N1	122.86(13)
C8-C7-S1	118.37(19)	O2-S1-C7	108.14(11)

N1-S1-C7	105.98(12)	N1-S1-C1	106.79(13)
O2-S1-C1	106.79(13)	C7-S1-C1	105.00(12)

11.6.4 Anisotrope Auslenkungsparameter (\AA^2)

Atom	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₂₃	U ₁₃	U ₁₂
C1	0.0439(13)	0.0522(15)	0.0441(15)	-0.0022(11)	-0.0054(11)	0.0064(11)
C2	0.076(2)	0.0470(14)	0.0547(17)	0.0082(13)	-0.0053(15)	0.0023(14)
C3	0.0566(17)	0.0432(14)	0.0499(16)	0.0004(11)	0.0085(12)	-0.0046(12)
C4	0.0542(15)	0.0533(15)	0.0548(16)	-0.0071(12)	0.0033(15)	-0.0084(13)
C5	0.094(3)	0.0571(19)	0.095(3)	-0.0218(18)	0.004(3)	-0.0076(19)
C6	0.060(2)	0.082(2)	0.078(2)	-0.0039(19)	-0.0091(17)	-0.0090(17)
C7	0.0374(11)	0.0418(12)	0.0362(12)	0.0033(10)	0.0014(11)	0.0032(10)
C8	0.0511(14)	0.0490(14)	0.0353(13)	0.0058(11)	0.0066(11)	-0.0034(10)
C9	0.0559(16)	0.0476(14)	0.0543(17)	0.0106(12)	0.0056(13)	-0.0103(12)
C10	0.0438(12)	0.0432(13)	0.0528(15)	-0.0019(11)	0.0002(12)	-0.0014(11)
C11	0.0534(15)	0.0522(14)	0.0409(13)	-0.0046(11)	0.0114(12)	-0.0005(11)
C12	0.0524(13)	0.0417(12)	0.0396(14)	0.0043(10)	0.0108(11)	-0.0033(10)
C13	0.081(2)	0.0517(16)	0.085(2)	-0.0128(16)	0.011(2)	-0.0096(16)
N1	0.0443(12)	0.0424(11)	0.0525(13)	-0.0049(9)	0.0064(9)	-0.0017(9)
O1	0.0545(11)	0.0504(10)	0.0525(12)	-0.0022(8)	-0.0063(9)	0.0116(8)
O2	0.0695(12)	0.0603(11)	0.0318(9)	0.0001(8)	-0.0027(8)	0.0068(10)
S1	0.0416(3)	0.0415(3)	0.0333(3)	-0.0001(2)	-0.0007(2)	0.0037(2)

11.6.5 Torsionswinkel (deg)

O1-C2-C3-N1	60.5(3)	C2-C3-N1-S1	-52.2(3)
O1-C2-C3-C4	-67.0(3)	C4-C3-N1-S1	75.9(3)
N1-C3-C4-C6	54.9(3)	S1-C1-O1-C2	61.5(3)
C2-C3-C4-C6	-179.5(3)	C3-C2-O1-C1	-71.2(3)
N1-C3-C4-C5	176.8(3)	C3-N1-S1-O2	-78.4(3)
C2-C3-C4-C5	-57.6(4)	C3-N1-S1-C7	156.8(2)
C12-C7-C8-C9	0.7(4)	C3-N1-S1-C1	45.3(2)
S1-C7-C8-C9	178.4(2)	C12-C7-S1-O2	-160.4(2)
C7-C8-C9-C10	0.0(4)	C8-C7-S1-O2	21.9(2)
C8-C9-C10-C11	0.0(4)	C12-C7-S1-N1	-27.0(2)
C8-C9-C10-C13	178.3(3)	C8-C7-S1-N1	155.3(2)
C9-C10-C11-C12	-0.7(4)	C12-C7-S1-C1	85.8(2)
C13-C10-C11-C12	-179.1(3)	C8-C7-S1-C1	-91.8(2)
C8-C7-C12-C11	-1.5(4)	O1-C1-S1-O2	84.7(2)
S1-C7-C12-C11	-179.1(2)	O1-C1-S1-N1	-48.4(2)
C10-C11-C12-C7	1.5(4)	O1-C1 S1 C7	-160.64(18)

12 Literatur und Anmerkungen

- [1] L. Stryer, J. M. Berg, J. L. Tymoczko, *Biochemie*, 5. Auflage, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin, **2003**.
- [2] M. Eguchi, *Med. Res. Rev.* **2004**, 24, 182-212.
- [3] F. A. Momany, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 2990-2996.
- [4] R. M. Freidinger, *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 5553-5566.
- [5] D. J. Newman, G. M. Cragg, K. M. Snader, *Nat. Prod. Rep.* **2000**, 17, 215-234.
- [6] M. S. Butler, *J. Nat. Prod.* **2004**, 67, 2141-2153.
- [7] J. Clardy, C. Walsh, *Nature* **2004**, 432, 829-837.
- [8] D. H. Williams, B. Bardsley, *Angew. Chem.-Int. Edit. Engl.* **1999**, 38, 1173-1193.
- [9] R. A. Atkinson, B. Kieffer, A. Dejaegere, F. Sirockin, J. F. Lefevre, *Biochemistry* **2000**, 39, 3908-3919.
- [10] A. Justice, T. Singh, K. C. Gohil, K. L. Valentino, G. P. Miljanich (Neurex Corporation, USA), Application: US 5587454, **1996**, 59 pp.
- [11] B. M. Olivera, *Mol. Biol. Cell* **1997**, 8, 2101-2109.
- [12] B. M. Olivera, C. Walker, G. E. Cartier, D. Hooper, A. D. Santos, R. Schoenfeld, R. Shetty, M. Watkins, P. Bandyopadhyay, D. R. Hillyard, in *Molecular Strategies In Biological Evolution*, Vol. 870, New York Acad Sciences, New York, **1999**, pp. 223-237.
- [13] C. S. Walker, D. Steel, R. B. Jacobsen, M. B. Lirazan, L. J. Cruz, D. Hooper, R. Shetty, R. C. Delacruz, J. S. Nielsen, L. M. Zhou, P. Bandyopadhyay, A. G. Craig, B. M. Olivera, *J. Biol. Chem.* **1999**, 274, 30664-30671.
- [14] J. Frackenpohl, *Chem. Unserer Zeit* **2000**, 34, 99-112.
- [15] E. Mutschler, G. Geisslinger, H. K. Kroemer, M. Schäfer-Korting, *Arzneimittelwirkungen*, 8. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, **2001**.
- [16] K. Garber, *Nat. Biotechnol.* **2005**, 23, 399-399.
- [17] W. R. Rypniewski, H. M. Holden, I. Rayment, *Biochemistry* **1993**, 32, 9851-9858.
- [18] Die Darstellung der Struktur wurde auf der Internetseite der RCSB Protein Data Base aus dem PDB-File 132L.pdb mit dem Programm King (Kinetic Image, Next Generation), Version 1.39 erstellt.
- [19] G. D. Rose, L. M. Gierasch, J. A. Smith, *Adv. Protein Chem.* **1985**, 37, 1-109.
- [20] M. Eguchi, R. Y. W. Shen, J. P. Shea, M. S. Lee, M. Kahn, *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 1395-1398.

- [21] V. J. Hruby, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 389-397.
- [22] J. B. Ball, R. A. Hughes, P. F. Alewood, P. R. Andrews, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 3467-3478.
- [23] S. Slavik, *Dissertation, Technische Universität Darmstadt*, **2005**.
- [24] C. Abergel, J. P. Tipper, E. A. Padlan, *Res. Immunol.* **1994**, *145*, 49-53.
- [25] V. Tugarinov, A. Zvi, R. Levy, Y. Hayek, S. Matsushita, J. Anglister, *Struct. Fold. Des.* **2000**, *8*, 385-395.
- [26] K. S. Rotondi, L. M. Gierasch, *Biopolymers* **2006**, *84*, 13-22.
- [27] Die Darstellung der Struktur wurde aus dem PDB-File 1qnz.pdb (RCSB Protein Data Base) mit dem Programm Accelrys Viewer Lite, Version 4.2 erstellt.
- [28] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, *27*, 2985.
- [29] D. E. Koshland, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1958**, *44*, 98-104.
- [30] B. Y. Ma, S. Kumar, C. J. Tsai, R. Nussinov, *Protein Eng.* **1999**, *12*, 713-720.
- [31] D. Tobi, I. Bahar, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2005**, *102*, 18908-18913.
- [32] C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **1997**, *23*, 3-25.
- [33] D. F. Veber, S. R. Johnson, H. Y. Cheng, B. R. Smith, K. W. Ward, K. D. Kopple, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2615-2623.
- [34] P. M. Fischer, *Curr. Protein Pept. Sci.* **2003**, *4*, 339-356.
- [35] K. Burgess, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 826-835.
- [36] A. J. Souers, J. A. Ellman, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7431-7448.
- [37] R. M. J. Liskamp, *Angew. Chem.-Int. Edit. Engl.* **1994**, *33*, 305-307.
- [38] B. M. P. Verbist, W. M. De Borggraeve, S. Toppet, F. Compennolle, G. J. Hoornaert, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2941-2950.
- [39] A. Reichelt, S. F. Martin, *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 433-442.
- [40] K. Van Rompaey, S. Ballet, C. Tomboly, R. De Wachter, K. Vanommelaeghe, M. Biesemans, R. Willem, D. Tourwe, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2899-2911.
- [41] R. M. Freidinger, D. F. Veber, D. S. Perlow, J. R. Brooks, R. Saperstein, *Science* **1980**, *210*, 656-658.
- [42] P. S. Farmer, *Med. Chem.* **1980**, *11*, 119-143.
- [43] S. B. Liao, J. Alfaro-Lopez, M. D. Shenderovich, K. Hosohata, J. Lin, X. P. Li, D. Stropova, P. Davis, K. A. Jernigan, F. Porreca, H. I. Yamamura, V. J. Hruby, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 4767-4776.
- [44] S. R. Turner, J. W. Strohbach, R. A. Tommasi, P. A. Aristoff, P. D. Johnson, H. I. Skulnick, L. A. Dolak, E. P. Seest, P. K. Tomich, M. J. Bohanan, M. M. Horng, J. C. Lynn, K. T. Chong, R. R. Hinshaw, K. D. Watenpaugh, M. N. Janakiraman, S. Thaisrivongs, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 3467-3476.

-
- [45] J. Alfaro-Lopez, T. Okayama, K. Hosohata, P. Davis, F. Porreca, H. I. Yamamura, V. J. Hruby, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 5359-5368.
- [46] M. G. Bursavich, D. H. Rich, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 541-558.
- [47] P. M. Fischer, *Int. J. Pept. Res. Ther.* **2006**, *12*, 3-19.
- [48] A. Hilgeroth, *Pharm. Unserer Zeit* **2001**, *30*, 213-216.
- [49] B. Clement, *Pharm. Unserer Zeit* **2001**, *30*, 208-211.
- [50] J. D. Rodgers, P. Y. S. Lam, B. L. Johnson, H. S. Wang, S. S. Ko, S. P. Seitz, G. L. Trainor, P. S. Anderson, R. M. Klabe, L. T. Bacheler, B. Cordova, S. Garber, C. Reid, M. R. Wright, C. H. Chang, S. Erickson-Viitanen, *Chem. Biol.* **1998**, *5*, 597-608.
- [51] R. F. Kaltenbach, M. Patel, R. E. Waltermire, G. D. Harris, B. R. P. Stone, R. M. Klabe, S. Garber, L. T. Bacheler, B. C. Cordova, K. Logue, M. R. Wright, S. Erickson-Viitanen, G. L. Trainor, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 605-608.
- [52] M. Reggelin, H. Weinberger, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 489-491.
- [53] M. Reggelin, H. Weinberger, M. Gerlach, R. Welcker, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4765-4777.
- [54] M. Reggelin, C. Zur, *Synthesis* **2000**, 1-64.
- [55] Zur Bestimmung der absoluten Konfiguration am Schwefel der cyclischen Sulfonimide wurde die dipolare Grenzstruktur verwendet.
- [56] Die angegebenen Ausbeuten sind die der bisher größten Ansätze von *S. Slavik*.
- [57] M. Reggelin, *Dissertation, Universität Kiel* **1989**.
- [58] S_X und R_X beschreibt die absolute Konfiguration (*S* oder *R*) an der stereogenen Atomposition *X*.
- [59] T. Heinrich, *Dissertation, Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main*, **1999**.
- [60] R. Welcker, *Dissertation, Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main*, **1996**.
- [61] B. Junker, *Dissertation, Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main*, **2000**.
- [62] M. Reggelin, B. Junker, *Chem.-Eur. J.* **2001**, *7*, 1232-1239.
- [63] M. Reggelin, H. Weinberger, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6959-6962.
- [64] H. Weinberger, *Dissertation, Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main*, **1994**.
- [65] M. Gerlach, *Diplomarbeit, Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main*, **1994**.
- [66] M. Gerlach, *Dissertation, Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main*, **1997**.
- [67] M. Reggelin, B. Junker, T. Heinrich, S. Slavik, P. Böhle, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4023-4034.
- [68] P. Böhle, *Dissertation, Technische Universität Darmstadt*, **2004**.
- [69] H.-J. Gais, R. Hainz, H. Müller, P. R. Bruns, N. Giesen, G. Raabe, J. Runsink, S. Nienstedt, J. Decker, M. Schleusner, J. Hachtel, R. Loo, C.-W. Woo, P. Das, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3973-4009.

- [70] M. Vogt, *Diplomarbeit, Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main*, **1997**.
- [71] M. T. Reetz, J. Westermann, R. Steinbach, *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 931-933.
- [72] M. Reggelin, M. Gerlach, M. Vogt, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1011-1031.
- [73] J. Jurczak, A. Golebiowski, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 149-164.
- [74] D. Gryko, J. Chalko, J. Jurczak, *Chirality* **2003**, *15*, 514-541.
- [75] F. Diness, J. Beyer, M. Meldal, *QSAR Comb. Sci.* **2004**, *23*, 130-144.
- [76] P. Garner, J. M. Park, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2361-2364.
- [77] D. H. Rich, E. T. Sun, A. S. Boparai, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3624-3626.
- [78] J. Bondebjerg, Z. M. Xiang, R. M. Bauzo, C. Haskell-Luevano, M. Meldal, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11046-11055.
- [79] J. Zemlicka, M. Murata, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3317-3321.
- [80] A. Dondoni, D. Perrone, T. Semola, *Synthesis* **1995**, 181-186.
- [81] J. A. Fehrentz, B. Castro, *Synthesis* **1983**, 676-678.
- [82] G. Wang, U. Mahesh, G. Y. J. Chen, S. Q. Yao, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 737-740.
- [83] G. R. Lawton, D. H. Appella, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12762-12763.
- [84] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155-4156.
- [85] A. J. Mancuso, D. Swern, *Synthesis* **1981**, 165-185.
- [86] J. Jurczak, D. Gryko, E. Kobrzycka, H. Gruza, P. Prokopowicz, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6051-6064.
- [87] A. G. Myers, B. Y. Zhong, M. Movassaghi, D. W. Kung, B. A. Lanman, S. Kwon, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1359-1362.
- [88] A. E. Wroblewski, D. G. Piotrowska, *Tetrahedron Asymmetry* **2002**, *13*, 2509-2512.
- [89] H. J. Gais, I. Erdelmeier, H. J. Lindner, J. Vollhardt, *Angew. Chem.-Int. Edit. Engl.* **1986**, *25*, 938-939.
- [90] M. Reggelin, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [91] M. Reggelin, *Habilitation, Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main*, **1996**.
- [92] M. Reggelin, T. Heinrich, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3005-3008.
- [93] R. Unckell, *Staatsexamensarbeit, Johannes Gutenberg-Universität Mainz*, **2000**.
- [94] M. Stahl, *Staatsexamensarbeit, Johannes Gutenberg-Universität Mainz*, **2000**.
- [95] Als Westseite wird in der Arbeitsgruppe traditionell der Teil der Aza(oligo)cyclen bezeichnet, der aus den cyclischen 2-Alkenylsulfoximinen stammt und immer als linke Seite der Aza(oligo)cyclen gezeichnet wird (geographisches Analogon: Westen auf der Nordhalbkugel der Erde befindet sich links auf der Landkarte).
- [96] B. M. Trost, M. G. Organ, G. A. Odoherty, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9662-9670.
- [97] S. Slavik, *Diplomarbeit, Johannes Gutenberg-Universität Mainz*, **1998**.
- [98] B. M. Trost, J. B. Nielsen, K. Hoogsteen, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5432-5434.
- [99] D. Mazeas, T. Skrydstrup, O. Doumeix, J. M. Beau, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1457-1459.

-
- [100] D. Mazeas, T. Skrydstrup, J. M. Beau, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 990-993.
- [101] H. Kuenzer, M. Stahnke, G. Sauer, R. Wiechert, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1949-1952.
- [102] G. A. Molander, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 29-68.
- [103] H. B. Kagan, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10351-10372.
- [104] G. A. Molander, C. R. Harris, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 307-338.
- [105] F. Matsuda, M. Kawatsura, K. Hosaka, H. Shirahama, *Chem.-Eur. J.* **1999**, *5*, 3252-3259.
- [106] M. Reggelin, T. Heinrich, B. Junker, J. Antel, U. Preuschoff ((Solvay Pharmaceuticals GmbH, Germany).), Application: WO **1999**, 72.
- [107] M. Klußmann, *Dissertation, Technische Universität Darmstadt*, **2004**.
- [108] J. P. Kaiser, *geplante Dissertation, Technische Universität Darmstadt*, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [109] Für diesen Ansatz kann keine Ausbeute der Zielverbindung gegeben werden, da aufgrund der großen Produktmenge die Flashchromatographie sukzessiv durchgeführt und nie ganz abgeschlossen wurde. Die Rohausbeute betrug nach der Ringöffnung mit Methyllithium 103 % und nach der Einführung der TBS-Schutzgruppe 109 %.
- [110] Y. Hamada, M. Shibata, T. Sugiura, S. Kato, T. Shioiri, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1252-1255.
- [111] J. D. Wang, Y. Okada, W. Li, T. Yokoi, J. T. Zhu, *J. Chem. Soc.-Perkin Trans. I* **1997**, 621-624.
- [112] G. W. Anderson, F. M. Callahan, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 3359-3363.
- [113] N. Cohen, B. L. Banner, W. F. Eichel, D. R. Parrish, G. Saucy, J. M. Cassal, W. Meier, A. Furst, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 681-685.
- [114] E. Schröder, *Liebigs Ann. Chem.* **1963**, *670*, 127-136.
- [115] Serin neigt mit Schwefelsäure in Dioxan dazu massive Klumpen zu bilden, die nur noch sehr schwer oder nicht mehr in Suspension zu bringen sind. Verbunden damit ist eine starke Herabsetzung der Reaktionsgeschwindigkeit des Serins im Klumpen gegenüber dem suspendierten Serin.
- [116] J. M. Manning, A. Meister, *Biochemistry* **1966**, *5*, 1154-1165.
- [117] H. Muratake, K. Okabe, M. Natsume, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 8545-8558.
- [118] Eigentlich sind es fünf. Zur vereinfachten Darstellung werden hier die kettenverlängerten Formen des Neurokinins A (Neuropeptid γ , Neuropeptid K) nicht gesondert aufgeführt, da sie Precursor für das biologisch aktive Neurokinin A sind.
- [119] C. Severini, G. Improta, G. Falconieri-Erspamer, S. Salvadori, V. Erspamer, *Pharmacol. Rev.* **2002**, *54*, 285-322.
- [120] J. N. Pennefather, A. Lecci, M. L. Candenas, E. Patak, F. M. Pinto, C. A. Maggi, *Life Sciences* **2004**, *74*, 1445-1463.
- [121] N. M. Page, *Peptides* **2005**, *26*, 1356-1368.

- [122] D. Fattori, M. Altamura, C. A. Maggi, *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* **2004**, *4*, 331-340.
- [123] G. Gobbi, P. Blier, *Peptides* **2005**, *26*, 1383-1393.
- [124] K. Ebner, N. Singewald, *Amino Acids* **2006**, *31*, 251-272.
- [125] J. A. Lowe, S. E. Drozda, R. M. Snider, K. P. Longo, J. Bordner, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1991**, *1*, 129-132.
- [126] J. A. Lowe, S. E. Drozda, R. M. Snider, K. P. Longo, S. H. Zorn, J. Morrone, E. R. Jackson, S. McLean, D. K. Bryce, J. Bordner, A. Nagahisa, Y. Kanai, O. Suga, M. Tsuchiya, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 2591-2600.
- [127] M. C. Desai, S. L. Lefkowitz, P. F. Thadeio, K. P. Longo, R. M. Snider, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 4911-4913.
- [128] J. J. Hale, S. G. Mills, M. MacCoss, P. E. Finke, M. A. Cascieri, S. Sadowski, E. Ber, G. G. Chicchi, M. Kurtz, J. Metzger, G. Eiermann, N. N. Tsou, F. D. Tattersall, N. M. J. Rupniak, A. R. Williams, W. Rycroft, R. Hargreaves, D. E. MacIntyre, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 4607-4614.
- [129] S. G. Mills, M. Maccoss, D. Underwood, S. K. Shah, P. E. Finke, D. J. Miller, R. J. Budhu, M. A. Cascieri, S. Sadowski, C. D. Strader, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 1345-1350.
- [130] A. W. Schmidt, S. McLean, J. Heym, *Eur. J. Pharmacol.* **1992**, *219*, 491-492.
- [131] B. J. Williams, M. Teall, J. McKenna, T. Harrison, C. J. Swain, M. A. Cascieri, S. Sadowski, C. Strader, R. Baker, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 1903-1908.
- [132] T. Harrison, B. J. Williams, C. J. Swain, R. G. Ball, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 2545-2550.
- [133] T. Harrison, A. P. Owens, B. J. Williams, C. J. Swain, R. Baker, P. H. Hutson, S. Sadowski, M. A. Cascieri, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 209-212.
- [134] J. J. Hale, S. G. Mills, M. MacCoss, C. P. Dorn, P. E. Finke, R. J. Budhu, R. A. Reamer, S. E. W. Huskey, D. Luffer-Atlas, B. J. Dean, E. M. McGowan, W. P. Feeney, S. H. L. Chiu, M. A. Cascieri, G. G. Chicchi, M. M. Kurtz, S. Sadowski, E. Ber, F. D. Tattersall, N. M. J. Rupniak, A. R. Williams, W. Rycroft, R. Hargreaves, J. M. Metzger, D. E. MacIntyre, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1234-1241.
- [135] T. Harrison, A. P. Owens, B. J. Williams, C. J. Swain, A. Williams, E. J. Carlson, W. Rycroft, F. D. Tattersall, M. A. Cascieri, G. G. Chicchi, S. Sadowski, N. M. J. Rupniak, R. J. Hargreaves, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 4296-4299.
- [136] C. Garret, A. Carruette, V. Fardin, S. Moussaoui, J. F. Peyronel, J. C. Blanchard, P. M. Laduron, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1991**, *88*, 10208-10212.
- [137] D. Achard, A. Truchon, J. F. Peyronel, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 669-672.

-
- [138] M. MacLeod, K. J. Merchant, F. Brookfield, F. Kelleher, G. Stevenson, A. P. Owens, C. J. Swain, R. Baker, M. A. Cascieri, S. Sadowski, E. Ber, C. D. Strader, D. E. Macintyre, J. M. Metzger, R. G. Ball, *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 1269-1274.
- [139] S. Ofner, K. Hauser, W. Schilling, A. Vassout, S. J. Veenstra, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 1623-1628.
- [140] P. A. Hippskind, J. J. Howbert, R. F. Bruns, S. S. Y. Cho, T. A. Crowell, M. M. Foreman, D. R. Gehlert, S. Iyengar, K. W. Johnson, J. H. Krushinski, D. L. Li, K. L. Lobb, N. R. Mason, B. S. Muehl, J. A. Nixon, L. A. Phebus, D. Regoli, R. M. Simmons, P. G. Threlkeld, D. C. Waters, B. D. Gitter, *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 736-748.
- [141] D. J. Blythin, X. Chen, J. J. Piwinski, N. Y. Shih, H. J. Shue, J. C. Anthes, A. T. McPhail, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 3161-3165.
- [142] M. Tsuchiya, Y. Fujiwara, Y. Kanai, M. Mizutani, K. Shimada, O. Suga, S. Ueda, J. W. Watson, A. Nagahisa, *Pharmacology* **2002**, 66, 144-152.
- [143] X. Emonds-Alt, J. D. Doutremepuich, M. Heaulme, G. Neliat, V. Santucci, R. Steinberg, P. Vilain, D. Bichon, J. P. Ducoux, V. Proietto, D. Vanbroeck, P. Soubrie, G. Lefur, J. C. Breliere, *Eur. J. Pharmacol.* **1993**, 250, 403-413.
- [144] M. Tabart, J. F. Peyronel, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, 4, 673-676.
- [145] Die *cis*-Anordnung von pharmakophoren Seitenketten an der α - und β -Position zum Ringstickstoff erwies sich zum Beispiel als essentiell für die hohe NK₁-Affinität des Antagonisten L-733,060 (IC₅₀(hNK₁) = 1.0 nM). Bei einer *trans*-Anordnung stieg der IC₅₀(hNK₁) auf 350 nM.
- [146] Der bevorzugte Angriffspunkt für die oxidative Metabolisierung von Phenylgruppen ist die *para*-Position. Diese wird durch die Halogen-Substitution geschützt.
- [147] H. W. Heine, L. Kapur, C. S. Mitch, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 1173-1173.
- [148] F. Piper, K. Ruhlmann, *J. Organomet. Chem.* **1976**, 121, 149-154.
- [149] C. Malet, O. Hindsgaul, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4649-4654.
- [150] C. Malet, O. Hindsgaul, *Carbohydr. Res.* **1997**, 303, 51-65.
- [151] A. M. Riley, B. V. L. Potter, *Chem. Comm.* **2000**, 983-984.
- [152] J. M. Lacombe, N. Rakotomanomana, A. A. Pavia, *Carbohydr. Res.* **1988**, 181, 246-252.
- [153] G. Dujardin, S. Rossignol, E. Brown, *Synthesis* **1998**, 763-770.
- [154] T. Kobayashi, T. Inoue, Z. Kita, H. Yoshiya, S. Nishino, K. Oizumi, T. Kimura, *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, 43, 797-817.
- [155] H. Azami, H. Tsutsumi, K. Matsuda, D. Barrett, K. Hattori, T. Nakajima, S. Kuroda, T. Kamimura, M. Murata, *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, 5, 2069-2087.
- [156] J. Schönberger, *Dissertation, Technische Universität Darmstadt*, unveröffentliche Ergebnisse.

- [157] Bei Mischungen von epimeren Produkten mit ungeklärten Absolutkonfigurationen wurde dem Epimer mit dem kleineren R_f -Wert der Nummernzusatz "epi-" zugeordnet.
- [158] T. Imamoto, Y. Sugiura, N. Takiyama, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 4233-4236.
- [159] C. R. Johnson, B. D. Tait, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 281-283.
- [160] T. Imamoto, N. Takiyama, K. Nakamura, T. Hatajima, Y. Kamiya, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 4392-4398.
- [161] W. H. Pearson, W. K. Fang, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 7158-7174.
- [162] P. Bisel, E. Breitling, A. W. Frahm, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 729-733.
- [163] T. J. Jenkins, D. J. Burnell, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1485-1491.
- [164] T. I. Richardson, S. D. Rychnovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 12360-12361.
- [165] T. I. Richardson, S. D. Rychnovsky, *Tetrahedron* **1999**, 55, 8977-8996.
- [166] S. Ando, K. P. Minor, L. E. Overman, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6379-6387.
- [167] D. Renneberg, H. Pfander, C. J. Leumann, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 9069-9079.
- [168] L. E. Overman, P. V. Rucker, *Heterocycles* **2000**, 52, 1297-1314.
- [169] K. Mai, G. Patil, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 3545-3548.
- [170] E. J. Corey, Y. J. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 8871-8872.
- [171] G. Liu, T. C. Smith, H. Pfander, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4979-4982.
- [172] T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3. Edition, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken (USA), **1999**.
- [173] J. R. Hwu, J. M. Wetzel, in *J. Org. Chem.*, Vol. 50, **1985**, pp. 3946-3948.
- [174] V. Bou, J. Vilarrasa, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 567-568.
- [175] C. Tode, Y. Yamano, M. Ito, *J. Chem. Soc.-Perkin Trans. 1* **2001**, 3338-3345.
- [176] Y. Inouye, T. Kojima, J. Owada, H. Kakisawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, 60, 4369-4375.
- [177] M. F. Semmelhack, M. Jaskowski, R. Sarpong, D. M. Ho, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4947-4950.
- [178] M. Harmata, K. W. Carter, *Synth. Commun.* **1997**, 27, 3027-3033.
- [179] P. Breuilles, D. Uguen, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 6053-6056.
- [180] L. L. McKinney, E. H. Uhing, E. A. Setzkorn, J. C. Cowan, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 5183-5185.
- [181] L. L. McKinney, E. H. Uhing, E. A. Setzkorn, J. C. Cowan, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 2599-2603.
- [182] L. L. McKinney, E. A. Setzkorn, E. H. Uhing, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 1942-1943.
- [183] J. Patjens, R. Ghaffari-Tabrizi, P. Margaretha, *Helv. Chim. Acta* **1986**, 69, 905-907.
- [184] Visconti, M. H. Bühler, *Helv. Chim. Acta* **1967**, 50, 1289-1293.
- [185] Die DFT-Rechnungen wurden unter Verwendung des Programms Gaussian03 durchgeführt. Die Geometrien wurden unter Verwendung des Becke 3-Parameter Hybrid Funktionals in Verbindung mit der Lee-Young-Parr Korrelation (B3LYP) voll optimiert (Basissatz

- 6 311G++(d,p)). Für die Strukturanalyse und die Anfertigung von Graphiken verwendete man das Programm Molarch+.
- [186] S. Immel, *MolArch+ - MOLEcular ARCHitecture Modeling Program v8.00*, Technische Universität, Darmstadt, **2006**.
 - [187] R. Krishnan, J. S. Binkley, R. Seeger, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* **1980**, *72*, 650-654.
 - [188] C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785-789.
 - [189] A. D. Becke, *Phys. Rev. A* **1988**, *38*, 3098-3100.
 - [190] B. Miehlich, A. Savin, H. Stoll, H. Preuss, *Chem. Phys. Lett.* **1989**, *157*, 200-206.
 - [191] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648-5652.
 - [192] W. Koch, M. C. Holthausen, *A Chemist's Guide to Density Functional Theory, 2nd Edition*, **2001**.
 - [193] G. W. T. M. J. Frisch, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. M. Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, J. A. Pople, *Gaussian 03, Revision C.02 - Electronic Structure Program*, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2004**.
 - [194] I. Erdelmeier, H. J. Gais, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1125-1126.
 - [195] H. J. Gais, G. Bulow, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 465-468.
 - [196] H. J. Gais, G. Bulow, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 461-464.
 - [197] M. Schleusner, H. J. Gais, S. Koep, G. Raabe, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7789-7800.
 - [198] J. Bund, H. J. Gais, E. Schmitz, I. Erdelmeier, G. Raabe, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1319-1335.
 - [199] C. Bolm, M. Martin, L. Gibson, *Synlett* **2002**, 832-834.
 - [200] C. Bolm, H. Okamura, M. Verrucci, *J. Organomet. Chem.* **2003**, *687*, 444-450.
 - [201] G. Y. Cho, C. Bolm, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1351-1354.
 - [202] D. A. Culkin, J. F. Hartwig, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 234-245.
 - [203] J. F. Fauvarque, A. Jutand, *J. Organomet. Chem.* **1977**, *132*, C17-C19.
 - [204] J. F. Fauvarque, A. Jutand, *J. Organomet. Chem.* **1979**, *177*, 273-281.

- [205] J. F. Fauvarque, A. Jutand, *J. Organomet. Chem.* **1981**, 209, 109-114.
- [206] T. Hama, X. X. Liu, D. A. Culkin, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11176-11177.
- [207] S. Lee, N. A. Beare, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 8410-8411.
- [208] W. A. Moradi, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 7996-8002.
- [209] M. Jorgensen, S. Lee, X. X. Liu, J. P. Wolkowski, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 12557-12565.
- [210] K. H. Shaughnessy, B. C. Hamann, J. F. Hartwig, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6546-6553.
- [211] D. A. Culkin, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 9330-9331.
- [212] M. Kawatsura, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 1473-1478.
- [213] N. A. Beare, J. F. Hartwig, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 541-555.
- [214] J. P. Wolkowski, J. E. Hartwig, *Angew. Chem.-Int. Edit. Engl.* **2002**, 41, 4289-4291.
- [215] J. F. Hartwig, *Synlett* **2006**, 1283-1294.
- [216] A. N. Kashin, A. V. Mitin, I. P. Beletskaya, R. Wife, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2539-2542.
- [217] L. J. Goossen, *Chem. Comm.* **2001**, 669-670.
- [218] R. Martin, A. Fürstner, *Angew. Chem.-Int. Edit. Engl.* **2004**, 43, 3955-3957.
- [219] K. Jonas, L. Schieferstein, C. Krüger, Y. H. Tsay, *Angew. Chem.-Int. Edit. Engl.* **1979**, 18, 550-551.
- [220] A. Fürstner, A. Leitner, *Angew. Chem.-Int. Edit. Engl.* **2002**, 41, 609-612.
- [221] A. Fürstner, A. Leitner, M. Mendez, H. Krause, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 13856-13863.
- [222] F. G. Bordwell, J. C. Branca, C. R. Johnson, N. R. Vanier, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 3884-3889.
- [223] F. G. Bordwell, D. Algrim, N. R. Vanier, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1817-1819.
- [224] A. V. Mitin, A. N. Kashin, I. P. Beletskaya, *Russ. J. Org. Chem.* **2004**, 40, 802-812.
- [225] Y. Aoki, K. Oshima, K. Utimoto, *Synlett* **1995**, 1071-1072.
- [226] Y. Tagawa, T. Kawaoka, Y. Goto, *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, 34, 1677-1683.
- [227] M. Schlosser, K. Fujita, *Angew. Chem.-Int. Edit. Engl.* **1982**, 21, 309-310.
- [228] A. Suzuki, *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* **1998**, 49-97.
- [229] C. R. Johnson, H. G. Corkins, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 4136-4140.
- [230] S. Bosshammer, H. J. Gais, *Synlett* **1998**, 99-101.
- [231] T. Imamoto, H. Koto, *Synthesis* **1985**, 982-983.
- [232] M. Scommoda, H. J. Gais, S. Bosshammer, G. Raabe, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4379-4390.
- [233] N. Rodriguez, A. Cuenca, C. R. de Arellano, M. Medio-Simon, G. Asensio, *Org. Lett.* **2003**, 5, 1705-1708.
- [234] J. H. Kirchhoff, M. R. Netherton, I. D. Hills, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 13662-13663.
- [235] V. P. W. Böhm, C. W. K. Gstottmayr, T. Weskamp, W. A. Herrmann, *J. Organomet. Chem.* **2000**, 595, 186-190.

-
- [236] G. A. Grasa, M. S. Viciu, J. K. Huang, C. M. Zhang, M. L. Trudell, S. P. Nolan, *Organometallics* **2002**, *21*, 2866-2873.
- [237] H. Chen, M. Z. Deng, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *603*, 189-193.
- [238] G. Koebrich, *Angew. Chem.-Int. Edit. Engl.* **1972**, *11*, 473-485.
- [239] J. M. Concellon, E. Riego, H. Rodriguez-Solla, A. M. Plutin, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8661-8665.
- [240] M. Lautens, M. L. Maddess, E. L. Sauer, S. G. Ouellet, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 83-86.
- [241] D. Knapp, *Diplomarbeit, Technische Universität Darmstadt*, **2005**.
- [242] R. Pappo, D. S. Allen, R. U. Lemieux, W. S. Johnson, *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 478-479.
- [243] J. Schönberger, *Dissertation, Technische Universität Darmstadt*, **2006**.
- [244] A. T. Khan, E. Mondal, P. R. Sahu, *Synlett* **2003**, 377-381.
- [245] E. Mondal, P. R. Sahu, G. Bose, A. T. Khan, *J. Chem. Soc.-Perkin Trans. 1* **2002**, 1026-1028.
- [246] V. Caprio, J. Mann, *J. Chem. Soc.-Perkin Trans. 1* **1998**, 3151-3155.
- [247] Der Verbleib des Iodsubstituenten im Rohprodukt der Entschützung konnte durch ^{13}C -NMR-spektroskopische Untersuchungen bestätigt werden.
- [248] Die dargestellte Absolutkonfiguration am Sulfinamidschwefelzentrum resultiert nicht aus den analytischen Ergebnissen, sondern aus dem aufgestellten Reaktionsmechanismus.
- [249] L. C. Meurer, P. E. Finke, K. A. Owens, N. N. Tsou, R. G. Ball, S. G. Mills, M. MacCoss, S. Sadowski, M. A. Cascieri, K.-L. Tsao, G. G. Chicchi, L. A. Egger, S. Luell, J. M. Metzger, D. E. MacIntyre, N. M. J. Rupniak, A. R. Williams, R. J. Hargreaves, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 4504-4511.
- [250] P. E. Finke, L. C. Meurer, D. A. Levorse, S. G. Mills, M. MacCoss, S. Sadowski, M. A. Cascieri, K.-L. Tsao, G. G. Chicchi, J. M. Metzger, D. E. MacIntyre, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 4497-4503.
- [251] W. L. F. Armarego, L. L. C. Chai, *Purification of laboratory chemicals*, 5 ed., Butterworth-Heinemann, Oxford, **2003**.
- [252] E. Vedejs, D. A. Engler, J. E. Telschow, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 188-196.
- [253] M. J. Mintz, C. Walling, *Org. Synth.* **1973**, Vol. V, 184.
- [254] H. M. Teeter, E. W. Bell, *Org. Synth.* **1963**, Vol. IV, 125.
- [255] H. Lehmkuhl, W. Bergstein, *Liebigs Ann. Chem.* **1978**, 1436-1448.
- [256] F. Liebner, U. Bankwitz, K. Ruhlmann, *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 145-150.
- [257] R. E. Ireland, L. Liu, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2899.
- [258] K. Szabo, N. Leha, P. Schneider, P. Zeltner, E. S. Kovats, *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 2128-2142.

- [259] Die hier angegebene Zutropfgeschwindigkeit entspricht nicht dem Optimum. Bei einer Verringerung der Zutropfgeschwindigkeit lassen sich deutlich bessere Produktverhältnisse als im beschriebenen Experiment erhalten. Siehe hierzu auch Kapitel 4.1.2.
- [260] F. M. Callahan, R. Paul, G. W. Anderson, J. E. Zimmerman, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 201-207.
- [261] O. Dangles, F. Guibe, G. Balavoine, S. Lavielle, A. Marquet, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4984-4993.
- [262] P. T. Ho, K. Y. Ngu, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2313-2316.
- [263] M. Reggelin, J. Kühl, J. P. Kaiser, P. Böhle, *Synthesis* **2006**, 2224-2232.
- [264] Die Äquivalente beziehen sich ab hier auf den eingesetzten Silylether.

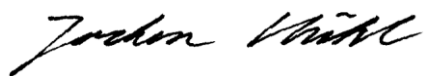
Jochen Kühl

17.11.2007

Jahnstraße 58
64285 Darmstadt

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit an Eides Statt, dass ich meine Dissertation selbstständig und nur mit den angegebenen Hilfsmitteln angefertigt habe.

A handwritten signature in black ink, reading "Jochen Kühl". The script is cursive and fluid, with the first letters of the first and last names being capitalized and prominent.

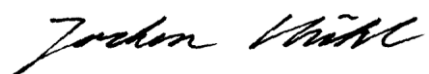
Jochen Kühl

17.11.2007

Jahnstraße 58
64285 Darmstadt

Erklärung

Ich erkläre hiermit, noch keinen Promotionsversuch unternommen zu haben.

A handwritten signature in black ink, reading "Jochen Kühl". The script is cursive and fluid, with the first letters of the first and last names being capitalized and prominent.

Lebenslauf

Zur Person

Name	Jochen Eduard Wilhelm Kühl
Anschrift	Jahnstraße 58 64285 Darmstadt
	Geboren am 30. April 1972 in Münster (Westf.)
Familienstand	ledig

Ausbildung

Grundschule und Realschule in Münster	1978 bis Juni 1989 Juni 1989 Fachoberschulreife mit dem Schwerpunkt Technik
Höhere Berufsfachschule mit gymnasialer Oberstufe –Schwerpunkt Technik– in Münster	August 1989 bis Juni 1992 Schwerpunkt: Elektrotechnik Juni 1992 Abitur mit der Durchschnittsnote: 2,7
Luftwaffensicherung in Weert (Niederlande) und Rheine/Hopsten	Juli 1992 bis Juni 1993: Wehrdienst ABC-Se-Ausbildung (Abwehr von Kampfstoffen und Brandbekämpfung), Sanitätsausbildung
Westfälische Wilhelms-Universität Münster	August 1993 bis April 2001: Chemiestudium April 1997 Diplomvorprüfung Gesamturteil: Sehr gut
Arbeitskreis Prof. Dr. E.-U. Würthwein Westfälische Wilhelms-Universität Münster	September 2000 bis April 2001: Diplomarbeit: <i>“Reaktionen von chiralen 2-Azapentadienylanionen mit Chlor- und Cyan-Ameisensäureestern sowie mit Heterokumulenen“</i>
Westfälische Wilhelms-Universität Münster	April 2001 Abschluss: Diplom-Chemiker Gesamturteil: Sehr gut
Arbeitskreis Prof. Dr. M. Reggelin Technische Universität Darmstadt	Seit Juli 2001 bis Januar 2008: Dissertation: <i>“Synthese und Verwendung chiraler Sulfoximinauxiliare bei der Darstellung von Azabicyclo[3.3.0]octan-Peptidmimetika“</i>

Darmstadt, den 17.11.2007

